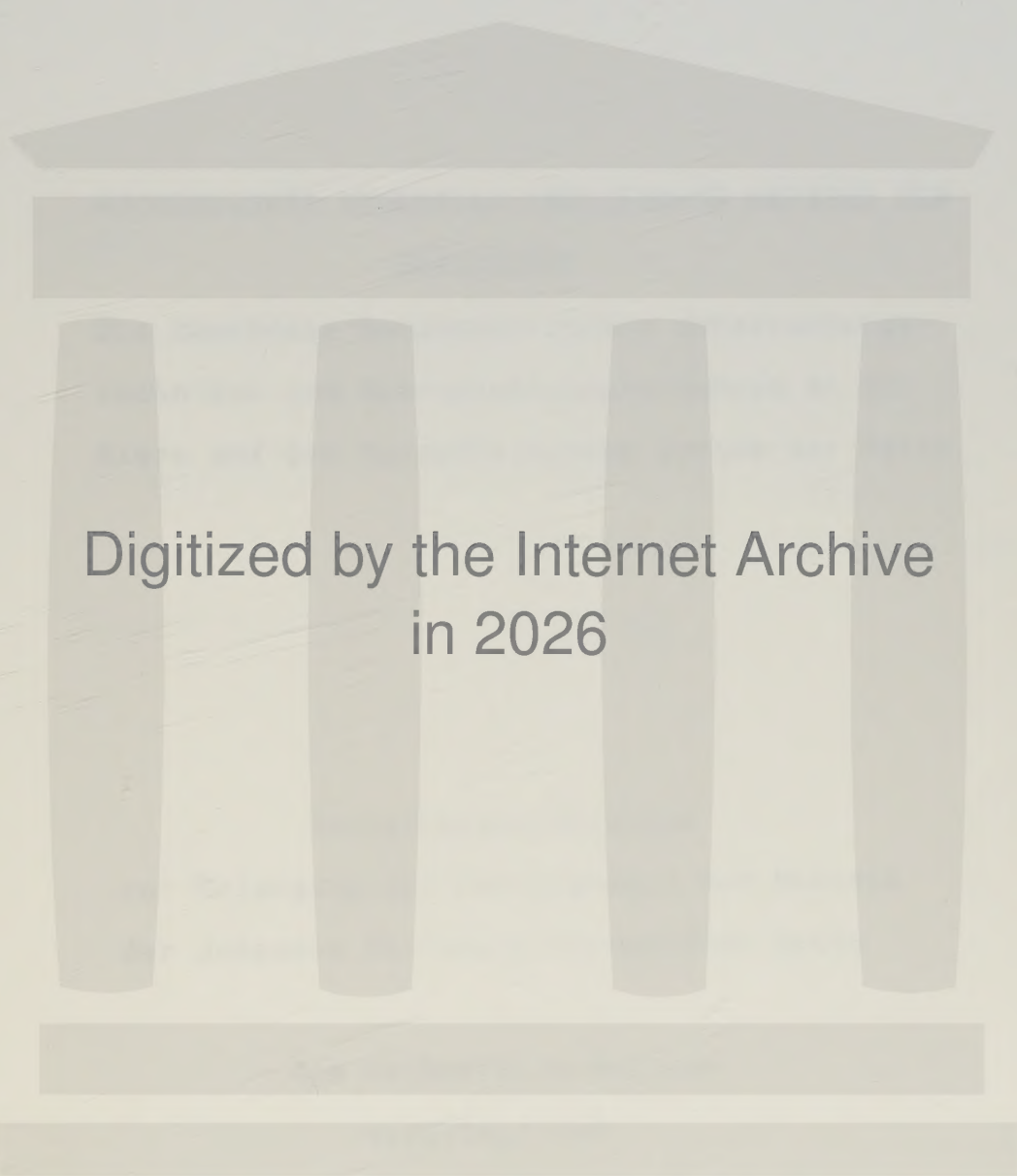


Seufert, Rudolf

Diss. Mainz

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555001_0021

Aus der Urologischen Klinik der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

HOCHDOSIERTE DIURETIKA-APPLIKATION WÄHREND DER
GRAVIDITÄT

Die Anwendung morphometrischer Untersuchungs-
techniken und Mikropunktionsverfahren an der
Niere und dem harnableitenden System der Ratte.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von

Rudolf Seufert
aus Oestrich-Winkel/Rheingau

Dekan : Prof. Dr. med. J. Michaelis

1. Gutachter : Prof. Dr. P. Alken
Universitätsklinik, Urologie

2. Gutachter : Priv. Doz. Dr. D. Frohneberg
Universitätsklinik Ulm, Urologie

Tag der Promotion: 17. DEZ. 1986

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. PROBLEMSTELLUNG	4
III. VORPENSCHÜTZEN	6
FUNKTION DES FETALEN NIERE	8
IV. PHARMAKOLOGIE	10
FETUS	10
MUTTER	11
" If we are talking about evolution and the development of kidney - we have to think in terms on nephrons rather than kidneys."	11
VI. NACHFORSCHUNG VERLÄSSLICHKEITEN	17
VII. DURCHFÜHRUNG DER MORPHOMETRISCHEN UNTERSUCHUNGSTECHNIKEN	20
VIII. ERGEBNISSE DER MORPHOMETRISCHEN UNTERSUCHUNGEN	28
STATISTIK	28
ERSSCHÜLLER	30
VERGLEICHENDEN VERFAHREN	30
VOLUMEN DER FETALEN NIERE	31
NIERENMORPHOMETRIE	32
GRUNDGESETZ	32
FETALER NIEREN	33

R.Platt 1952

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. PROBLEMSTELLUNG	3
III. VORBEMERKUNGEN	6
FUNKTION DER FETALEN NIERE	8
IV. PHARMAKOLOGIE	10
Furosemid	10
Chlortalidon	11
V. MORPHOMETRIE VON NIERE UND URETER	12
VI. ALLGEMEINE VERSUCHSBEDINGUNGEN	17
VII. DURCHFÜHRUNG DER MORPHOMETRISCHEN UNTER- SUCHUNGSTECHNIK	22
VIII. ERGEBNISSE DER MORPHOMETRISCHEN UNTER- SUCHUNGEN	28
STATISTIK	28
MESSFEHLER	30
VERSUCHSTIERGEWICHTE	30
VOLUMEN DER LINKEN NIERE	31
NIERENMORPHOMETRIE	32
GLOMERULI	32
PROXIMALER TUBULUS	35

	Seite
DISTALER TUBULUS	37
SAMMELROHR	38
URETER	40
URETERLÄNGE	40
HARNLEITERQUERSCHNITTE	41
IX. MIKROPUNKTIONSUNTERSUCHUNGEN	48
ALLGEMEINE VERSUCHSBEDINGUNGEN UND VORBEMERKUNGEN	48
TECHNIK UND MIKROPUNKTION	49
MESSPARAMETER	50
ERGEBNISSE DER MIKROPUNKTION	53
STATISTIK	53
BLUTDRUCKVERHALTEN DER VERSUCHSTIERE	53
Na ⁺ - UND K ⁺ -KONZENTRATIONEN IM PLASMA	53
GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE	54
HARNFLUSSRATEN FÜR DIE GESAMTNIERE SOWIE PROXIMALEN UND DISTALEN TUBULUS	55
FRAKTIONELLE NATRIUM- UND KALIUMAUS- SCHEIDUNG	56
NATRIUM/KALIUMWERTE IM URIN	58
X. RENINBESTIMMUNG UND MORPHOLOGISCHE VER- ÄNDERUNGEN DER MAKULA Densa	59
DURCHFÜHRUNG DER RENINMESSUNGEN IM SERUM	60
ERGEBNIS DER RENINBESTIMMUNG IM SERUM	61

	Seite
BEWERTUNG DER SEMIDÜNNSCHNITTPRÄPARATE	61
XI. DISKUSSION	63
XII. ZUSAMMENFASSUNG	82
LITERATUR	85
TABELLEN	123
ABBILDUNGEN	189

ABKÜRZUNGEN

VG K: Versuchstiere der Kontrollgruppe

VG I: Behandelte Versuchstiere.

Verabreichung von Chlortalidon und Furosemid vom 1. - 21. Tag
der Schwangerschaft

VG II: Behandelte Versuchstiere.

Verabreichung von Chlortalidon und Furosemid vom 1. - 10. Tag
der Schwangerschaft

VG III: Behandelte Versuchstiere.

Verabreichung von Chlortalidon und Furosemid vom 11. - 21. Tag
der Schwangerschaft

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate der Niere

Harnflußrate: Flüssigkeitsmenge, die bei quantitativer Sammlung aus dem
jeweiligen Tubulusabschnitt pro Zeiteinheit entnommen werden kann

SNGFR: Einzelnephronfiltrationsrate

S.E.M.: Standard Error Mean

TF/P: Quotient aus der Konzentration einer Substanz in Tubulus-
flüssigkeit und Plasma

U/P: Quotient aus der Konzentration einer Substanz im Urin
und Plasma

I. EINLEITUNG

Im Gegensatz zu ihrer klinischen Bedeutung wissen wir über Ätiologie und Pathogenese der meisten Mißbildungen von Niere und Harnleiter nur sehr wenig. Ätiologisch sind neben genetischen Faktoren auch exogene Noxen zu diskutieren, die je nach Einwirkungszeitpunkt und der gerade vorliegenden Sensibilität des sich differenzierenden Urogenitalsystems unterschiedliche Wirkungen hervorrufen können. Weiterhin ist eine individuell unterschiedliche Reparationsantwort der Frucht auf die Schädigung in Betracht zu ziehen.

Formalpathogenetisch werden in erster Linie Störungen in der Verbindung zwischen Ureterknospe und metanephrogenem Gewebe (6) diskutiert. Daneben sollen Störungen der Rekanalisation des Ureters (147) und auch Hemungsmißbildungen mit Klappen im intramuralen Anteil (28) als Ursache infrarenaler Abflußstörungen zu vielfältigen Mißbildungen von Niere und Ureter führen. Fast alle sind mit Dilatationen des proximalen Harntraktes verbunden.

In neuerer Zeit richtet sich das Interesse besonders auf die funktionell obstruktiven Anlagestörungen, die mit einem anatomisch freien Durchfluß durch das harnableitende System einhergehen. Neben Störungen der nervalen Innervation und der muskulären Differenzierung (32) muß hier besonders der vesico-uretero-renale Reflux sowie der primäre Megaureter genannt werden. Hier sind jedoch auch Formen mit anatomischen Fehlbildungen beschrieben (35,166).

Die Kombination von dysplastischen Nierenveränderungen mit

Megaureterbildung und Reflux bei gleichzeitigem Defekt der Bauchwandmuskulatur sind beim PRUNE-BELLY-Syndrom beschrieben (11,92,126,134,182). Hier wird eine Defektentwicklung des Mesoderms diskutiert (134).

Von Interesse sind auch Beobachtungen, daß Dilatationen von Ureteren und Nierenhohlssystemen beim kongenitalen Diabetes insipidus auftreten (12,30,84,85,120,140). WELLER (183) macht hierfür in erster Linie die erhöhte Diurese bei gleichzeitig auftretenden Blasenveränderungen verantwortlich. Über eine Blasenwandhypertrophie bei gleichzeitig bestehenden Detrusor-Blasenhalsdyssynergien soll der intramurale Ureteranteil obstruiert werden und bei gleichzeitig bestehender verstärkter Diurese somit die Dilatation erklären. Muß also eine veränderte intrauterine Diurese als weiteres pathogenetisches Prinzip diskutiert werden ? Ausgehend von diesen Überlegungen gelang der experimentelle Nachweis, daß eine durch plazentagängige Diuretika-Applikation erzeugte erhöhte fetale Diurese zu kongenitalen Ureterdilatationen bei Ratten führt (59). Zusammenfassend muß neben meist unbekannten exogenen und endogenen Faktoren auch die Bedeutung der gestörten intrauterinen embryonalen bzw. fetalen Diurese für die Entstehung und Modifizierung urogenitaler Mißbildungen diskutiert werden.

II. PROBLEMSTELLUNG:

Die hochdosierte Diuretika-Applikation während der Schwangerschaft führt zu morphometrisch eindeutig nachgewiesenen Dilatationen des fetalen Rattenureters im Experiment (59).

Gleichzeitig wurden Dilatationen der Nierentubuli beobachtet, die auf Störungen bzw. Veränderungen der Nierenfunktion hinweisen. Ob die beschriebenen Effekte im Sinne einer adaptiven Hyperplasie, der infolge der Diurese bedingten Volumenbelastung oder im Sinne einer Dekompensation zu werten sind, konnte in der beschriebenen Arbeit nicht geklärt werden. Vor allem bleibt zu überprüfen, ob eine besonders sensible Periode während der embryonalen Differenzierung besteht und die beschriebenen Effekte für das herangewachsene Tier funktionell relevant sind.

Interessant erscheint auch die Frage, ob nach Differenzierung des Harnleiters in Muskulatur, Submucosa und Urothel die einzelnen Komponenten gleichartig geschädigt sind, oder sich hier komponentenspezifische Effekte nachweisen lassen.

Ähnliche Überlegungen sind auch über die einzelnen Nephronsegmente anzustellen. Sind hier nach Ausdifferenzierung der Niere die einzelnen Segmente gleichartig betroffen ? Gibt es Korrelationen mit funktionellen Veränderungen ?

Über diese mehr theoretischen Überlegungen hinaus ist der Einsatz von Diuretika in der Schwangerschaft zur Prophylaxe bzw. Therapie der EPH-Gestose und des Schwangerschaftshoch-

drucks umstritten. Neben schwangerschafts- bzw. gestosespezifischen Volumen- und Elektrolytverschiebungen muß hier besonders eine Ischämie der uteroplazentaren Einheit nach Diuretika-Gabe vermieden werden. CAMPBELL und MCGILLIVRAY weisen in ihrer prospektiven Studie darauf hin, daß bei Anwendung von Thiaziden in der Schwangerschaft die Geburtsgewichte niedriger lagen als bei den unbehandelten Müttern (27a). Demgegenüber steht die Therapienotwendigkeit des Schwangerschaftshochdrucks heute außer Frage. Hier bieten sich eine Reihe potenter Antihypertensiva anderer Stoffklassen in erster Linie an (58).

Daß plazentagängige Diuretika neben Elektrolytveränderungen mit ihren blutdrucksenkenden Effekten auch die Urinflußrate im humanen Feten beeinflussen, ist durch Ultraschalluntersuchungen schon längere Zeit nachgewiesen (12,30,85,120,140). Ob die beschriebenen Effekte eine Auswirkung auf die Differenzierung von Niere und Ureter besitzen, ist jedoch unklar. Zusammenfassend sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Lassen sich die beschriebenen morphometrischen Veränderungen an Harnleiter und Niere auch am ausdifferenzierten System nachweisen und ergeben sich hier komponentenspezifische Effekte ?
2. Gibt es besondere "Sensibilitätsphasen" in der Differenzierung von Ureter und Niere, bei denen die Indikation zum Diuretika-Einsatz evtl. besonders restriktiv gestellt

werden müßte ?

3. Gibt es geschlechtsspezifische oder seitenabhängige Effekte ?
4. Sind die auftretenden Nierenveränderungen funktionell relevant und mittels einer Mikropunktionsuntersuchung zu analysieren ?
5. Lassen sich durch die gewonnenen Ergebnisse Rückschlüsse auf die klinische Relevanz von Diuretika-Applikationen in der Schwangerschaft machen ?
6. Welche Bedeutung muß man dem pathogenetischen Prinzip "embryonale und fetale Urinproduktion" für Veränderungen von Niere und Harnleiter zusprechen ? und
7. über das rein inhaltlich hinausgehend, sind computergestützte morphometrische Meßverfahren zur Beurteilung diskreter Nieren- und Harnleiterveränderungen sinnvoll und nützlich ?

III. VORBEMERKUNGEN:

Gegen Ende der vierten Embryonalwoche entstehen aus den segmentalen Abschnitten des intermediären Mesoderms die exkretorischen Einheiten des Nierensystems, die auch Nephrotome genannt werden. Mit anfangs cervical noch vollständig ausgebildeter segmentaler Gliederung findet sich caudalwärts ein zusammenhängendes strangförmiges Blastem, das als "nephrogener Strang" bezeichnet wird. Aus dem cranialen Ende entsteht die Vorniere, im mittleren Anteil die Urnieren und nach Aussprossen der Ureterknospe entsteht im caudalen Bereich die definitive Nachnieren (Metanephros). Außer zur Induktion weiterer Differenzierungsvorgänge kommt der humanen Vornieren keine exkretorische Bedeutung zu. Die Urnieren scheint für kurze Zeit zu arbeiten und läßt nephronähnliche Differenzierungen erkennen. Sie bildet sich jedoch in den cranialen Anteilen bereits sehr früh zurück. Mit dem Aussprossen der Ureterknospe und der Kontaktaufnahme zum umgebenden metanephrogenen Gewebe beginnt die eigentliche Differenzierung der Nachnieren. Die Knospe wächst in dorso-cranialer Richtung, erweitert sich zur Anlage des Nierenbeckens und bildet durch weitere Aufzweigungen in Wechselwirkung mit dem metanephrogenen Gewebe 10 bis 12 Generationen von "Kanälchen", die das Ureterbäumchen bilden. Es kommt zur Ausdifferenzierung der Nephrone, die Kontakt zu den "Kanälchen" gewinnen (13,193). Nach Einreißen von Septen in Abhängigkeit vom Beginn der Urinproduktion und dem intratubulär herrschenden Druck findet

die weitere definitive Ausdifferenzierung statt. Insgesamt muß von einem Reifegradient der Nephrone vom Mark zur Rinde ausgegangen werden. Unter weiterem Längenwachstum findet dann die Differenzierung in proximalen Tubulus, in Henle'sche Schleife und distalen Tubulus statt. Der Sammelrohrbereich des Nephrons stammt fast ausschließlich aus Material der Ureterknospe. Die beschriebenen Differenzierungsvorgänge - besonders rindennahe - sind beim Menschen mit der Geburt noch nicht völlig abgeschlossen.

Die ursprünglich im Becken liegende Nachniere macht während ihrer Differenzierung einen sogenannten "Ascensus" durch, bei dem neben einer Verminderung der Körperkrümmung sicherlich auch das vermehrte Körperwachstum in der lumbosakralen Region eine Rolle spielt.

Der Ureter ist in der 7. Schwangerschaftswoche von mesenchy-malem Gewebe umgeben. Sowohl cranial als auch an der Einmündungsstelle in den Wolf'schen Gang ist er durch eine Membran verschlossen (CHAVALLA'sche Membran). Es ist zu vermuten, daß die beginnende Urinproduktion Auswirkungen auf den Zeitpunkt und das Ausmaß der Rückbildung dieser Membran hat (59).

RUANO-GIL et al. (147) beschreiben einen Obliterationsprozeß der Mitte des Ureters, der zwischen dem 37. und 41 Tag beginnt und der sich nach cranial und distal ausbreitet. Vom 42. Tag an soll jedoch die Rekanalisation erfolgen, die ebenfalls in der Uretermitte beginnt und nach proximal und

distal fortschreitet:

Die Ausdifferenzierung des mesenchymalen Randsaums des Ureters in Muscularis, Submuosa und Urothel beginnt beim humanen Feten ab der 16. bis 20. Schwangerschaftswoche von cranial nach caudal (36,37,171). Bei der Ratte sind dagegen vor dem 17. Schwangerschaftstag keine glatten Muskelzellen nachweisbar (116). Die Kompliziertheit der Differenzierungsvorgänge von Ureter und Niere lassen eine Fülle möglicherweise stark zeitabhängiger Veränderungen von Ureter und Niere durch eine verstärkte intrauterine Diurese erwarten.

FUNKTION DER FETALEN NIERE

Der exakte Zeitpunkt für das Einsetzen der renalen Funktion ist unbekannt. Man darf jedoch postulieren, daß vor dem Nachweis einer morphologischen Differenzierung von ersten Nephronen keine Urinproduktion stattfindet. GERSH (66a) postuliert die 9. Schwangerschaftswoche als den Beginn der renalen Urinproduktion. HUTCHINSON (90a) nennt nach klinischen Beobachtungen bei Operationen an schwangeren Frauen die 12. Schwangerschaftswoche als Zeitpunkt des Diuresebeginns. MEHTA (122a) vermutet den Zeitraum von der 10. bis zur 12. Schwangerschaftswoche beim menschlichen Embryo.

Der Harnleiter des Embryos ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig kanalisiert. Während die Differenzierungsvorgänge vom Mark ausgehend zuerst zu einer Reifung der glomerulären

Strukturen führen und es schon früh zu einer glomerulären Filtration kommt, kann die Entwicklung der tubulären Funktion zunächst nicht Schritt halten (111). Es muß generell von einer verzögerten Ausreifung des Nierentubulusapparates in Relation zum Glomerulus gesprochen werden. Auch noch kurz vor der Geburt werden lediglich zwischen 40% und 60% des filtrierten Wassers aus dem Primärharn resorbiert. Es muß also bei einer geringen Wasserresorption in der Schwangerschaft mit einer verhältnismäßig hohen Urinausscheidung über den sich differenzierenden Ureter gerechnet werden. Die verzögerte Funktionsreife des tubulären Apparates läßt vermuten, daß mittels Diuretika der absolute Urinfluß vorwiegend in der Endphase der Schwangerschaft beeinflußt werden kann. Es muß jedoch noch einmal darauf hingewiesen werden, daß sich zu einem festgelegten Zeitpunkt in der Differenzierung der Niere nebeneinander - gemäß dem Reifungsgradient vom Mark zur Rinde hin - ganz unterschiedliche Stadien der Nephrondifferenzierung finden, die in Abhängigkeit von Anzahl und Reifungsgrad die Gesamtfunktion der Niere unterschiedlich beeinflussen.

IV. PHARMAKOLOGIE

Als Diuretika werden allgemein Substanzen bezeichnet, die die Diurese anregen und zu Veränderungen des Elektrolytbestandes im Organismus führen. Die meisten Diuretika greifen dabei am tubulären Elektrolyttransportsystem an und führen dadurch sekundär zu einer erhöhten Diurese. Durch eine kombinierte Gabe von Diuretika kann ein Summationseffekt erzielt werden (75,136). Um eine maximale Diurese während der Embryonalzeit erzielen zu können, haben wir das lange wirksame Diuretikum Chlortalidon mit dem stark und kürzer wirksamen Schleifendiuretikum Furosemid kombiniert.

1. Furosemid

Furosemid zählt zu den stark wirksamen Schleifendiuretika und greift überwiegend im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife an. Neben einer Verminderung der Na^+ - und der Cl^- -Resorption (26,93,153) kommt es zu vielfältigen Wechselwirkungen mit dem Renin- und Angiotensin-System und der Haemodynamik der Niere. Je nach Dosis können beim Menschen bis zu 30 - 40 % des Glomerulumfiltrates mit dem Harn ausgeschieden werden. Nach oraler Gabe wird Furosemid zu 70 % resorbiert und erreicht nach 30-60 Minuten bereits sein Wirkungsmaximum. Die Einwirkungsdauer liegt bei etwa 6 Stunden nach oraler Gabe. 70 % werden renal unverändert eliminiert, während

der Rest über Galle und Faeces ausgeschieden wird. Im Tubulus wird Furosemid sowohl glomerulär filtriert, wie auch über den Anionensekretionsmechanismus zusätzlich im proximalen Tubulus sezerniert (55). Als unerwünschte Wirkungen müssen neben Natrium- und Kaliumverlusten auch der Cl^- -Verlust sowie die Dehydration mit einem erhöhten Thromboserisiko genannt werden (55). Furosemid passiert die Plazentarschranke und führt zu einer Erhöhung der fetalen Diurese (18,191). Die stündliche fetale Urinproduktion kann dabei bis zu 100 % gesteigert werden (112). Neben der diuretischen Wirkung ist im Tierexperiment ein Einfluß auf die Ontogenese des Renin-Angiotensionsystems nachgewiesen (161,162). Berichte über eine eventuelle Teratotoxizität liegen nicht vor.

2. Chlortalidon

Chlortalidon gehört als Sulfonamid-Abkömmling zur Gruppe der Benzothiazine. Als Wirkungsort kommt in erster Linie der corticale dicke Teil der aufsteigenden Henle'schen Schleife sowie Teile des distalen Tubulus in Frage, wobei hier der aktive Chloridtransport gehemmt wird. Nach protrahierter oraler Resorption werden im Blut 98-99 % an die Carboanhydrase der Erythrozyten gebunden (45). Der verbliebene Plasmaanteil liegt zu 75 % in einer Proteinbindung vor (53). Die Halbwertszeit im Serum beträgt etwa 40 - 65 Stunden (53). Etwa 70 % des Chlortalidons werden renal eliminiert, der Rest wird fäkal ausgeschieden.

Neben der glomerulären Filtration gelangt Chlortalidon ebenfalls durch eine proximale Sekretion in das Nephron (53,142). Ob hier auch primäre Beeinflussungen des Elektrolytaustausches vorliegen, kann anhand der vorliegenden Studien nicht entschieden werden (52). Neben einer Dehydratation sind als unerwünschte Begleiteffekte der Natrium-, Kalium- und Chloridverlust zu nennen (109,116). Der diaplazentare Übertritt von Chlortalidon und seine fetale Wirksamkeit wurden beobachtet (16,127). Der Nachweis einer Teratogenität konnte nicht erbracht werden (56).

V. MORPHOMETRIE VON NIERE UND URETER

Unter Morphometrie versteht man die quantitative Erfassung morphologischer Strukturen. Damit wird über die rein deskriptive Ebene hinausgehend der Einsatz von computerbetriebenen Datenverarbeitungsanlagen und die Anwendung neuer statistischer Verfahren zur Bearbeitung morphologischer Fragestellungen möglich. Zusätzlich ist mittels stereologischer Methoden der Rückschluß auf eine dritte

Dimension möglich.

Die der Morphometrie zugrunde liegenden Prinzipien gehen teils auf alte geometrische Überlegungen der Griechen zurück bzw. haben ihren Ursprung in der geometrischen Wahrscheinlichkeitstheorie. Hier ist vor allem das "Punktzählverfahren" zu nennen. Neben der Verbesserung des theoretischen Gerüsts hat in letzter Zeit vor allem die Einführung computergestützter Morphometriegeräte zu einer Ausweitung morphometrisch stereologischer Untersuchungen an Niere und Harnleiter geführt. Dadurch werden neben Flächenmessungen, Umfangmessungen und Punktmessungen auch Formparameter erfaßbar, die computergestützt ausgewertet werden können.

Bei der Niere sind besonders die Ausdehnungen der einzelnen nephrogenen Teilabschnitte und ihre Veränderungen bei pathologischen Prozessen von Interesse neben Veränderungen der Kern-Plasmarelation sowie möglichen Formveränderungen einzelner Tubulusquerschnitte. Im elektronenoptischen Bereich könnten Veränderungen von Mitochondriendichten und Ribosomenverteilungen morphometrisch erfaßt werden.

Von großem praktischen Interesse ist die Handhabung des Anisotropie-Problems. Um absolute Werte für gewünschte Parameter ermitteln zu können, muß zuerst die Frage einer Vorzugsrichtung - der Anisotropiegrad - mittels einer Konstante K ermittelt bzw. geschätzt werden. Wegen des

Auftretens von interindividuellen Unterschieden müßte dies für jede Niere und streng genommen sogar für jeden einzelnen Tubulus an einer bestimmten Stelle durch zueinander senkrecht stehende Schnitte erfolgen (184). Der technische und zeitliche Aufwand ist hoch und übersteigt die für vergleichende Untersuchungen vorgegebenen Anforderungen.

Trotz einer groben, mehr summarischen Ausrichtung der Nephrone in der corticopapillären Achse muß aufgrund des erheblich gewundenen Verlaufes der einzelnen Nephronabschnitte von einem hohen Grad an Anisotropie ausgegangen werden. Neben der Anzahl der untersuchten Gewebsregionen und der Anzahl der untersuchten Schnitte verbessert sich die Aussagefähigkeit der Ergebnisse auch mit der Gruppengröße (185). Eine vernachlässigbare Schnittdicke gegenüber der Profilgröße vereinfacht die morphometrische Auswertung. Es muß ausdrücklich festgestellt werden, daß die Annahme der meisten Untersucher, daß die Tubulusaußenbegrenzung einer kreiszylindrischen Form entspräche, bisher nicht genügend untersucht ist und auch im Einzelfall keine Unterscheidung zu fixationsbedingten artefiziellen Veränderungen erlaubt. Thoenes (194) weist insbesondere darauf hin, daß ischämiebedingte Okklusionen des Tubuluslumens im proximalen Bereich als Fixationsartefakte auftreten. Die äußere Tubulusbegrenzung ist dabei jedoch weitgehend unverändert und viel weniger fixationsabhängig.

Die Mehrzahl der Autoren, die quantitative Vermessungen an histologischen Nierenpräparaten durchführten, vernachlässigen anisotrope morphometrische Effekte weitgehend (104, 114, 143, 180). Zellorganellen und Kerne von Tubulusepithelien erscheinen nach PFALLER (143) weitgehend isotrop verteilt zu sein. Sogar im Bereich der gesamten Markinnenzone ließen sich schnittlagenabhängige Effekte für numerische Profilgrößen nicht feststellen.

Dessen ungeachtet ist für die nachfolgenden Untersuchungen der Vergleich von Profilgrößen unter den verschiedenartig behandelten Gruppen von Bedeutung. Auf die Bestimmung von Absolutwerten wurde verzichtet, da die Randomisierung der Schnittprofile zufällig erfolgt und eine exakte, der Verlaufsrichtung entsprechenden Schnittebene nicht gewährleistet ist.

Wie in Voruntersuchungen festgestellt wurde, liegen gegenüber subjektiv als kreisrund beurteilte Schnittprofilen die randomisiert ausgewählten Tubulusanschnitte eines gleichen Präparates für alle Versuchsgruppen im Mittel um 20 % höher.

Da sowohl die Standardabweichung, als auch die Größenordnung innerhalb der Gruppen geringen Schwankungen unterliegt, ist damit die vergleichende morphometrische Untersuchung und Beurteilbarkeit gewährleistet.

Durch die gewählte Technik der Fixation erfolgt bei Herstellung des Präparates eine Okklusion der proximalen

Tubuli, so daß als Meßparameter das freie, proximale Innenlumen ungeeignet erscheint (194).

Als weitere Forderung muß - um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten - die hochstandardisierte Präparation und die absolut gleichartige Fixation und histologische Aufarbeitung des gesamten Materials gewährleistet sein.

Die beschriebenen Schwierigkeiten einer histomorphologischen Vermessung an der Niere ergeben sich für den Harnleiter in dieser Form nicht. Hier erlaubt die Anfertigung senkrechter Querschnitte die relativ fehlerfreie Bestimmung seiner Einzelkomponenten unter Berücksichtigung seines Verlaufes.

Mit dem von uns verwendeten halbautomatischen Bildanalyse-System (MOP-Videoplan) der Fa. Kontron lassen sich an einem Nephronanschnitt folgende Größen messen:

- a) die Anschnittsfläche
- b) der Umfang des Profils
- c) die große und kleine Ellipsenachse des Profils (unter Verwendung einer flächengleichen Ellipse) und
- d) der Quotient aus der numerischen Kernzahl zur Anschnittsfläche.

Es ließe sich noch ein maximaler Durchmesser der histologischen Struktur ermitteln, der jedoch bei der Annahme einer großen Isotropie nur von geringem Wert erscheint. Geht man von der zylindrischen Form eines Tubulus aus, so würde der kleinen Ellipsenachse der tatsächliche Durchmesser entsprechen. Da diese Annahme nicht erwiesen ist,

wurde dieser Wert, wie auch der Ellipsenfaktor in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

Bei den Glomeruli-Anschnitten haben wir uns bei der Messung auf die Gesamtfläche und den Umfang entlang der äußeren Bowmann'schen Membran sowie die Fläche und den Umfang entlang der inneren Bowmann'schen Membran beschränkt. Die Differenz beider Flächen stellt die Anschnittsfläche des sog. Bowmann'schen Raumes dar.

Bei Morphometrie des Ureters sind neben der Gesamtlänge der Radius eines Segmentes und der relative Anteil der Muscularis, der Submucosa und des Urothels an ihm von besonderem Interesse. Über eine Kernzählung in der Muscularis, bezogen auf die Anschnittsfläche, wurde - unter der Annahme, daß Volumenveränderungen der Zellkerne nicht stattgefunden haben - die Möglichkeit einer hyperplastischen oder hypertrophen Reaktion der Muskelzellen überprüft.

VI. ALLGEMEINE VERSUCHSBEDINGUNGEN

Als Versuchstiere wurden weibliche Wistar-Ratten im Alter von durchschnittlich 4 Monaten und einem Gewicht zwischen 186 und 209 g verwendet (Mittelwert = 194,7 g). Mittels der Vaginalabstrichmethode erfolgte die Feststellung der Gravidität. Den in 41 Einzelkäfigen sitzenden Muttertieren wurde dann mittels einer Nahrungssonde die Diuretikakombi-

nation - bestehend aus 100 mg/kg Körpergewicht Chlortalidon sowie 40 mg/kg Körpergewicht Furosemid in 2%igem Stärkeschleim gelöst - peroral verabreicht. Die Dosis wurde täglich jeweils zwischen 9 und 10 Uhr vormittags appliziert. Die Ernährung der Ratten erfolgte dann mit Altromin 1314 sowie Ringer-Lösung ad libitum. Nach Durchnummerierung der Tiere erfolgte die Aufteilung auf die einzelnen Versuchsserien. Wöchentlich wurde eine Gewichtsbestimmung der schwangeren Muttertiere durchgeführt. Nach Spontangeburt, die in der Regel am 21. bzw. 22. Tag der Schwangerschaft erfolgte, wurde das Geburtsgewicht der Feten festgestellt und diese bis zum Ende der dritten Woche zur Laktation bei ihren Muttertieren belassen. Auch hier wurden wöchentliche Gewichtskontrollen durchgeführt. Nach der dritten Woche wurden die Tiere speziell gekennzeichnet und es erfolgte eine geschlechtsgetrennte Aufzucht ohne Muttertiere in separaten Käfigen. Die Ernährung der Muttertiere sowie der Jungtiere erfolgte ebenfalls mit Altromin 1314, doch wurde jetzt die Ringer-Lösung durch Leitungswasser ad libitum ersetzt.

Versuchsgruppen

Die Muttertiere waren folgenden vier Versuchsgruppen zugeordnet:

Kontrollgruppe K (Tier 1-9)

9 Muttertiere wurden während der gesamten Schwangerschaft vom 1. bis einschließlich 21. Schwangerschaftstag mit

Stärkebrei ohne Diuretika-Kombination behandelt.

Versuchsgruppe I (Tier 10-19)

10 Muttertiere wurden mit der oben beschriebenen Diuretika-Kombination vom 1. bis einschließlich 21. Tag der Schwangerschaft behandelt.

Versuchsgruppe II (Tier 20 bis Tier 30)

11 Muttertiere erhielten die Diuretika-Kombination vom 1. bis 10. Schwangerschaftstag einschließlich.

Versuchsgruppe III (Tier 31 bis Tier 41)

11 Muttertiere erhielten die Diuretika-Kombination vom 11. Schwangerschaftstag beginnend bis zum 21. Schwangerschaftstag einschließlich.

Aufarbeitung der 6 Wochen alten Ratten

Während der Aufzucht wurden wöchentliche Gewichtskontrollen durchgeführt und die Ratten hinsichtlich ihres Verhaltens und ihres Aussehens beurteilt. Am 42. postpartalen Tag wurde von jedem Wurf je ein weibliches und männliches Tier nach dem Zufallsprinzip entnommen und zur morphologischen Untersuchung vorbereitet. Für die Mikropunktionsuntersuchung wurden aus jeder Versuchsgruppe aus fünf unterschiedlichen Würfen je ein männliches Tier nach Zufallsprinzipien ausgewählt und entsprechend vorbereitet (siehe Mikropunktionskapitel).

Für die morphometrischen Untersuchungen bestehen die vier Versuchsgruppen aus folgenden Tieren:

1. Kontrollgruppe K mit 18 Tieren (9 männliche und 9 weibliche Tiere)
2. Versuchsgruppe I aus 20 Tieren (10 männliche und 10 weibliche Tiere)
3. Versuchsgruppe II, bestehend aus 22 Tieren (11 männliche und 11 weibliche Tiere)
4. Versuchsgruppe III mit 22 Tieren (11 männliche und 11 weibliche Tiere).

Aufarbeitung des Materials und Herstellung der histologischen Schnitte

Nach einer Gewichtsbestimmung wurde eine intraperitoneale Evipan-Injektion in der Dosis von 100 mg/kg Lebendgewicht durchgeführt. Danach wurde die vordere Bauchwand durchtrennt und beide Nieren und beide Ureteren von abdominell unter Verwendung eines Operationsmikroskopes freipräpariert. Von der rechten Niere wurde vom oberen Pol eine etwa 3 mm dicke Scheibe zur Semidünnschnittherstellung entfernt und anschließend in etwa 1 mm große Würfel zerschnitten und mittels 1%igen gepufferten Glutaraldehyd fixiert. Danach wurden beide Nieren mit 4%igem gepufferten Formalin beträufelt. Nach Töten der Tiere durch Ausbluten erfolgte die Präparation des Nieren-, Ureter- und Blasenpräparates, das einschließlich der dorsalen Bauchwand in toto anschließend mittels einer 4%igen gepufferten Formalin-Lösung fixiert wurde. Die durchschnittlich 5 cm großen Präparate wurden anschließend unter dem Operationsmikro-

skop bei etwa 16- bis 20-facher Vergrößerung feinpräpariert und in toto auf Millimeterpapier zur Dokumentation von Lageanomalien photographiert. Nach Abtrennen beider Nieren von der hinteren Bauchwand wurde die Blase in der Sagittalebene durchtrennt und nunmehr linke und rechte Niere mit entsprechendem Harnleiter und der entsprechenden Blasenhälfte seitengetrent weiterbearbeitet. Jede Seite wurde nun erneut auf Millimeterpapier aufgelegt und unter standardisierten Bedingungen zur Harnleiterlängenbestimmung photographiert. Danach erfolgte die Abtrennung des Ureters am pyelo-ureteralen Übergang und an der Blaseneinmündungsstelle. Zwecks besserer Paraffin-Einbettung und Minimalisierung des Meßfehlers durch nicht exakt senkrechte Schnittebenen wurde nun eine Drittelung des Harnleiters in 3 äquidistante Anteile vorgenommen, die am renalen Ende mittels eines Fadens markiert wurden. Jedes der Harnleiterdrittel wurde parallel zur Blöckchenwand in Paraffin eingebettet. Von jedem Paraffinblock wurden 3 äquidistante Schnitte von je 4 μ m Dicke angefertigt - senkrecht zur Harnleiterachse - und anschließend in einer aufsteigenden Alkoholreihe von hohem Reinheitsgrad entparaffiniert. Dann wurden die Präparate nach der PAS-Färbung gefärbt. Es wurden also von jedem der 164 Ureteren 9 äquidistante senkrechte Querschnitte angefertigt, so daß insgesamt 1476 histologische Harnleiterpräparate zur morphometrischen Auswertung kamen.

Da von der rechten Niere eine etwa 3 mm dicke Rindenplatte

zur Semidünnschnitteinbettung entfernt worden war, wurde zur Beurteilung einer eventuellen Volumenveränderung die linke Niere herangezogen. Mittels eines mit 4%igem Formalin-gefüllten Meßzylinders der Firma Schott wurde das Volumen der von jeglichem Fett und Fascienanhängen befreiten linken Niere bestimmt. Die Einbettung der Niere in Paraffin erfolgte jeweils seitengetrennt. Dabei wurde aus der Nierenmitte - unter Einschluß des oberen Nierenpols, der Papille und des unteren Nierenpols - ein etwa 3 mm dickes Längspräparat hergestellt und dieses in Paraffin eingebettet. Von diesem Präparat wurden 3 etwa 700 µm auseinander liegende 4 µm dicke Parallelschnitte angefertigt und nach Entparaffinierung in einer aufsteigenden hochreinen Alkoholreihe nach PAS gefärbt und zur morphometrischen Aufarbeitung vorbereitet. Insgesamt waren es 492 histologische Nierenschnitte.

VII. DURCHFÜHRUNG DER MORPHOMETRISCHEN UNTERSUCHUNGSTECHNIK

Für unsere Messungen wurde die Morphometrieanlage "Videoplan" der Firma Kontron-Meßgeräte GmbH verwandt. Die Anlage arbeitet nach dem Prinzip der Magnetostriktion und erlaubt durch Umfahren von geometrischen Strukturen die Bestimmung von morphometrischen Größen wie z.B. Fläche, Umfang, Formparameter, Punktzählungen, die dann mittels eines Computerteils und 2 Floppydisk-Laufwerken weiter

verarbeitet werden können. Die Morphometrieanlage (Abb. 1) besteht aus einer Bildprojektionseinrichtung dem Meßtablett, einem Drucker sowie dem eigentlichen Computerteil mit einem Keyboard. Zur Datenspeicherung dienten Double sided- und Single Density-Disketten mit einer Kapazität von 140 KB der Firma BASF. Mittels der Bildprojektionseinrichtung (Prado Universal der Firma Ernst Leitz GmbH, Wetzlar, Typ 31047500) und einem optokinetischen Stift können morphometrische Vermessungen an Diapositiven durchgeführt werden. Zur Vermessung im histologischen Präparat verwendeten wir ein bifokales Mikroskop (Carl Zeiss, Oberkochen, Typ 4648924), das durch einen Zeichentubus (Carl Zeiss, Oberkochen, Typ 4746209900) die Projektion eines leuchtenden Cursors in das histologische Bild erlaubte, dessen Bewegungen dann auf dem Meßtablett registriert wurden. Die Eichung erfolgte durch das Mikrometer der Firma Zeiss, wobei durch Antippen zweier etwa 100 µm entfernter Punkte die Distanz vom Computer gespeichert wird. Zusätzlich mußte eine sogenannte Fenstergröße gewählt werden, die nach Umfahren einer Struktur automatisch den Meßvorgang beendet. Wir haben auf dem Meßtablett die Fenstergröße von 1 mm gewählt. Das Programm der Firma Kontron erlaubt die Bestimmung von bis zu 16 verschiedenen geometrischen Parametern aus einer Messung. Zusätzlich stehen weitere Statistik- und Klassifikationsprogramme zur Verfügung.

Da eine wesentliche Tubulusanisotropie bisher nicht nachgewiesen werden konnte (143), erfolgte die Randomisierung durch Anwendung formunabhängiger Kriterien zur Auswahl der vermessenen Struktur.

Alle Gewebsschnitte wurden mit einer Identifikationsnummer versehen und die gewonnenen Meßwerte automatisch abgespeichert und mit Mittelwertbildung und Standardabweichung ausgedruckt.

Glomeruli

Bei der Vermessung der Glomeruli erfolgte die Bestimmung der Profilgröße und des Profilumfanges entlang der äußeren Bowmann'schen Membran sowie der Profilgröße und des entsprechenden Umfangs entlang der inneren Bowmann'schen Membran. Die einzelnen Profile wurden dabei aus jedem Nierenschnitt in 3 verschiedenen Gesichtsfeldern des Meßokulars bestimmt, die im cranialen, im mediolateralen und im caudalen Nierenbereich lagen. Bei 260-facher Vergrößerung wurden die Gesichtsfelder so an der Nierenoberfläche plaziert, daß sie an einer Stelle die Nierenbegrenzung tangierten. Es wurden dann alle Glomeruli vermessen, die mehr als zur Hälfte in diesem Gesichtsbereich lagen. Die Vermessung selbst wurde zur Verringerung des Meßfehlers bei 400-facher Vergrößerung vorgenommen (das Gesichtsfeld erfaßt Glomeruli bis zur Grenze äußerer/innerer Rindenzone). Der Okularmittelpunkt ist dabei ungefähr 250 µm von

der Nierenoberfläche entfernt. Durch dieses Randomisierungsverfahren wurden pro Niere etwa 30 - 35 Glomeruli ausgewählt.

Proximale und distale Tubuli.

Zur Morphometrie der proximalen und distalen Tubuli wurde neben der Profilfläche und dem Umfang der Quotient aus absoluter Kernzahl zur Profilfläche bestimmt. In der Profilfläche ist neben der Zellularfläche auch das freie Innenlumen enthalten. Zur Randomisierung des Tubulusanschnittes wurde bei 260-facher Vergrößerung im cranialen, mediolateralen und caudalen Bereich des Präparates eine Gesichtsfeldeinstellung der Nierenrinde vorgenommen, wobei das Gesichtsfeld an einem Punkt die Nierenbegrenzung tangierte. Über ein eingeblendetes Rasterokular der Firma Zeiss wurde das Gesichtsfeld in 4 gleiche Teile unterteilt. Vermessen wurde der in der Mitte eines jeden Quadrates gelegene Tubulus und der sich in der Mitte der gesamten Aufteilung befindende Anschnitt. Die Vermessung wurde bei 400-facher Vergrößerung durchgeführt. Insgesamt wurden so pro Niere 45 proximale und 45 distale Tubulusanschnitte vermessen.

Sammelrohre.

Zur Morphometrie der Sammelrohranschnitte wurden die gleichen Meßparameter wie bei den proximalen und distalen Tubuli gewählt. Zur Randomisierung wurden in jedem Nierenschnitt an der Grenze von innerer zur äußeren Markzone 2 Gesichtsfelder bei 260facher Vergrößerung aufgelegt und in gleicher Weise wie bei den proximalen und distalen Tubuli mittels Rasterokular die Randomisierung vorgenommen. Die Vermessung wurde bei 260-facher Vergrößerung durchgeführt. Insgesamt wurden so pro Niere 30 Sammelrohranschnitte vermessen.

Für jeden einzelnen Meßparameter wurde der Mittelwert und die Standardabweichung für eine Niere errechnet und für die weitere statistische Auswertung auf der Meß-Diskette gespeichert.

Längenvermessung des Ureters.

Zur Längenvermessung wurden die photographierten Harnleiter-, Nieren- und Blasenpräparate, die auf Millimeterpapier aufgelegt waren, mittels der Projektionseinrichtung Prado Universal auf das Meßtablett projiziert und dann vom pyelo-ureteralen Übergang beginnend bis zur Blaseneinmündung mit dem optokinetischen Stift vermessen. Eine Eichung erfolgte hier individuell durch das gelieferte Millimeter-raster.

Ureterquerschnitte.

Bei den Ureterquerschnitten wurde der mittlere Gesamtradius sowie die relativen Anteile der einzelnen Gewebekomponenten an der Harnleiterwand bestimmt sowie der Quotient aus absoluter Kernzahl pro Muscularischnittfläche. Aus diesem Quotienten wurden hypertrophe oder hyperplastische Reaktionen in der Tunica muscularis bestimmt. Die Größenvermessung wurde bei 260-facher Vergrößerung vorgenommen. Im Gegensatz zum menschlichen Ureter lassen sich bei der Ratte die einzelnen Ureterkomponenten gut voneinander schichtweise trennen und für die Messung umfahren. In Ermangelung eines käuflich erhältlichen Computerprogramms wurde hier eine individuelle Anfertigung notwendig. Zur Bestimmung des Quotienten aus absoluter Kernzahl und Muscularisfläche wurden 3 Muscularischnittflächen gewählt, die maximal voneinander entfernt waren. Diese Vermessungen wurden bei 600-facher Vergrößerung vorgenommen und alle im Gesichtsfeld liegenden Musculariskerne gezählt. Anschließend wurde diese Fläche bestimmt und mittels des Computerprogramms gleich der Mittelwert für das Uretersegment ermittelt und dokumentiert.

Bezüglich der Fehlerkalkulation gibt HUTSCHENREITER (91) für den Quotient Kernzahl pro Muscularisfläche bei einer ähnlichen Meßtechnik 2,6 % an. Er schätzt den Fehler bei der Ureterlängenbestimmung mittels einer Dia-Projektion auf etwa 2 %.

VIII. ERGEBNISSE DER MORPHOMETRISCHEN UNTERSUCHUNGEN

VIII 1. STATISTIK

Von den 497 aufgezogenen Ratten wurden 82 morphometrisch untersucht. Da primär neben einem Behandlungseffekt ein Geschlechts- und Seiteneffekt nicht auszuschließen war, wurde eine entsprechend getrennte Auswertung durchgeführt. Insgesamt wurden an den 164 Nieren in 492 histologischen Präparaten 5740 Glomeruli, 7380 proximale Tubuli, 7380 distale Tubuli und 4920 Sammelrohr-Profile vermessen. Für jeden einzelnen morphometrischen Parameter wurde zuerst der Mittelwert und die Standardabweichung für die Einzelniere bestimmt und dann mit diesen Mittelwerten die weitere statistische Auswertung und Überprüfung durchgeführt. In der Abb. 14 und 15 wurde in einer Doppelklassifizierung auf Einzelmeßwerte zurückgegriffen.

An 164 Ureteren wurden in 1476 histologischen Präparaten morphometrische Vermessungen durchgeführt. Zur graphischen Rekonstruktion der Ureteren mit ihren relativen Wandanteilen wurden 9 Querschnitte herangezogen. Um der Unsicherheit der Definition des pyeloureteralen Überganges Rechnung zu tragen, sind tabellarisch beispielhaft die Vergleiche des zweiten, fünften und achten Harnleiterquerschnitts dokumentiert und statistisch überprüft worden.

Insgesamt wurden durch Umfahren von Grenzflächen, mit

Hilfe des Punktzählverfahrens (Zellkerne) und Verrechnung der Einzelmeßwerte etwa 400.000 Einzeldaten computermäßig erfaßt und gespeichert. Aus Platzgründen beschränkt sich die tabellarische Dokumentation im Anhang auf Gruppenmittelwerte, größten und kleinsten Einzelmeßwert pro Tier, sowie den Fehler des Mittelwertes ($S.E.M. = \frac{\text{Standardabweichung}}{\sqrt{\text{Fallzahl der Gruppe}}}$)

Bei der graphischen Darstellung wurden zur Demonstration geschlechtsspezifische Effekte jeweils die männlichen und weiblichen Tiere untereinander mit der Linie verbunden. Die statistische Überprüfung des mittleren Geburtsgewichtes erfolgte mit Hilfe der Einwegvarianzanalyse. Die statistische Interpretation des Geburtsgewichtes nach 6 Wochen, des Nierenvolumens links, der Ureterlängen sowie der morphometrischen Nieren- und Harnleitervermessungen erfolgte mit Hilfe der Zweiwegvarianzanalyse. Hierbei wurden die gewonnenen Meßergebnisse auf einen Behandlungseffekt (P1), einen Geschlechtseffekt (P2) und einen "Wechselwirkungseffekt" (P3), für den Fall, daß männliche und weibliche Versuchstiere sich unter der Behandlung verschieden verhalten, untersucht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für einen Fehler der ersten Art - Wahrscheinlichkeit H_0 abzulehnen, obwohl H_0 zutrifft - klassifizierten wir danach, ob sie über 0,05, zwischen 0,05 und 0,01 oder unter 0,01 lag (Beispiel $P < 0,05$ heißt: α liegt zwischen 5% und 1%). Es konnte auf das BMDP-Programm P4V in der Version von 1981 zurückgegriffen werden.

Graphisch zeigt sich ein "Wechselwirkungseffekt" oft an

einem Überschneiden der männlichen bzw. weiblichen Verbindungslinien. Tabellarisch wurden die Ergebnisse der morphologischen Strukturanalyse männlicher und weiblicher Versuchstiere getrennt dargestellt.

VIII 2. MESSFEHLER

Zur Kalkulation des Meßfehlers wurden die Variationskoeffizienten bei 10 Untersuchungen am gleichen Präparat bestimmt. Sie schwankten zwischen 0,7 % (Ureterlänge), 1,2 % beim Harnleiterquerschnitt und 2,4 % bei Tubulusvermessungen.

Der Meßfehlerbereich liegt damit unterhalb der Streuung der Mittelwerte in den Versuchsgruppen.

VIII 3. VERSUCHSTIERGEWICHTE

a) mittleres Geburtsgewicht (Tab. 1) (Abb. 6)

Da eine Geschlechtsbestimmung post partum nicht eindeutig möglich ist, haben wir hier die mittleren Geburtsgewichte pro Wurf ohne Differenzierung nach männlichen und weiblichen Tieren miteinander verglichen. Hierbei zeigten sich - auch bei einer Zunahme der Gruppe II von 5,4 % gegenüber der Kontrollgruppe - keine statistisch abzusichernden Unterschiede zwischen Kontrolle und VG.

b) Gewicht nach 6 Wochen (Tab. 2) (Abb. 7)

Hier lassen sich keine sicheren Behandlungseffekte erken-

nen, wohl aber sind die weiblichen Tiere in allen Gruppen deutlich leichter als die männlichen Tiere. Das ergibt auch die statistische Überprüfung ($P_2 < 0,01$). Ein Hinweis auf einen Wechselwirkungseffekt findet sich nicht.

VIII 4. VOLUMEN DER LINKEN NIERE (Tab. 2) (Abb. 8)

Bei der Volumenbestimmung der linken Niere finden sich für die weiblichen Tiere mit Ausnahme der Gruppe I niedrigere Werte als für die entsprechenden männlichen Gruppen. Hier macht auch die statistische Überprüfung ($P_2 < 0,01$) einen Geschlechtseffekt wahrscheinlich. Für alle behandelten männlichen Gruppen sowie die weiblichen Gruppen II und III fanden sich geringgradig niedrigere Werte als für die entsprechenden Kontrollgruppen. Der Gruppenmittelwert für die weiblichen Tiere der Gruppe I lag hingegen um 12 % über dem der weiblichen Kontrollgruppe und war höher als der der entsprechenden männlichen Gruppe. Während also sonst überall eher eine Abnahme festzustellen ist, erklärt das andersartige Verhalten der Gruppe I (weiblich) den nach statistischer Überprüfung anzunehmenden Wechselwirkungseffekt ($P_3 < 0,05$). Ein Behandlungseffekt, der nach der statistischen Überprüfung ($P_1 < 0,05$) zu erwarten wäre, ist nur in der Gruppe II (weiblich) erkennbar.

VIII 5. NIERENMORPHOMETRIE

Beim Seitenvergleich getrennt durchgeführter morphometrischer Untersuchungen zeigen sich für linke und rechte Niere keine statistisch abzusichernden Unterschiede. Aus Raumgründen werden deshalb hier nur die Ergebnisse der linken Seite dargestellt und betreffs der rechten Niere auf den tabellarischen Anhang verwiesen.

A. GLOMERULI

1. Anschnittsfläche bei Vermessung entlang dem äußeren Blatt der Bowmann'schen Membran (Abb. 9) (Tab. 10). Hier fällt besonders das abweichende Verhalten der Gruppe I (männlich) auf. Während sich alle anderen Gruppen nur geringfügig von der Kontrollgruppe unterscheiden, liegt die Gruppe I (männlich) mit fast 20 % der errechneten Anschnittsfläche deutlich tiefer als die Kontrolle. Dies erklärt den nach der statistischen Überprüfung ($P_1 < 0,01$) wahrscheinlichen Behandlungseffekt. Bis auf die Gruppe I (männlich) liegen alle männlichen Glomerulumanschnittsflächen deutlich über den Werten der weiblichen Versuchstiere, so daß dies den nach der statistischen Überprüfung anzunehmenden Geschlechtseffekt erklärt ($P_2 < 0,01$). Für den zu vermutenden Wechselwirkungseffekt ($P_3 < 0,01$) muß das auffällig abweichende Verhalten der Gruppe I (männlich) verantwortlich gemacht werden.

2. Perimeter entlang der äußeren Begrenzung der Bowmann'schen Membran (Tab. 11).

Hier fällt das abweichende Verhalten der Gruppe I (männlich) auf, die fast 14 % mit ihrem Perimetermittelwert unter dem entsprechenden Wert der Kontrollgruppe liegt. Alle anderen Gruppen unterscheiden sich nur geringfügig von der Kontrollgruppe. Die statistische Überprüfung ($P_1 < 0,01$) läßt einen Behandlungseffekt vermuten. Die männlichen Tiere erreichen mit Ausnahme der Gruppe I geringgradig höhere Gruppenmittelwerte als die weiblichen Tiere. Ein Geschlechtseffekt wie auch ein Wechselwirkungseffekt können nach der statistischen Überprüfung nicht nachgewiesen werden.

3. Glomerulusanschnittsfläche bestimmt entlang dem visceralen Blatt der Bowmann'schen Membran (Tab. 12) (Abb. 10).

Ein Hinweis für einen Behandlungseffekt ließ sich hier nicht erkennen. Dies zeigt auch die statistische Überprüfung ($P_1 > 0,05$). Die männlichen Tiere erreichen hier, mit Ausnahme der Gruppe I, höhere Werte als die entsprechenden weiblichen Gruppen, so daß - auch nach der statistischen Überprüfung ($P_2 < 0,01$) - ein Geschlechtseffekt anzunehmen ist. Das gegenläufige Verhalten der Gruppe I (männlich) und I (weiblich) läßt einen Wechselwirkungseffekt annehmen, der sich

nach Überprüfung ($P_3 < 0,05$) statistisch nachweisen läßt.

4. Perimeter (Umfangmessung entlang dem visceralen Blatt der Bowmann'schen Membran (Tab. 13)

Während hier alle Mittelwerte der behandelten männlichen Gruppen deutlich unter der Kontrollgruppe liegen - besonders die Gruppe I mit 15 % - zeigen die weiblichen Tiere in den behandelten Gruppen eine deutlich geringere Reaktion auf die Behandlung. Insgesamt muß aber nach statistischer Überprüfung ein Behandlungseffekt angenommen werden ($P_1 < 0,01$). Ein Hinweis auf einen Geschlechtseffekt findet sich nicht, aber es muß wohl durch das besondere Verhalten der männlichen Tiere mit einem Wechselwirkungseffekt gerechnet werden, den auch die statistische Überprüfung ($P_3 < 0,01$) annehmen läßt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, das besonders die Tiere der Versuchsgruppe I (männlich) durch eine Verkleinerung der Glomerulusanschnittsfläche entlang der äußeren Begrenzung der Bowmann'schen Membran wie auch des entsprechenden Perimeters auffallen. Insbesondere zeigen dies die weiblichen Tiere nicht.

VIII 6. PROXIMALER TUBULUS

A. PERIMETER (Tab. 18).

Hier findet sich bei weitgehender Geschlechtsunabhängigkeit eine deutliche Zunahme der Gruppenmittelwerte der behandelten Tiere gegenüber der Kontrollgruppe K. So liegt dieser Mittelwert der Gruppe I (männlich) um 13 % über dem der entsprechenden Kontrollgruppe, während die Gruppe III (weiblich) - als behandelte Gruppe mit dem niedrigsten Mittelwertzuwachs immerhin fast 5 % über dem der Kontrollgruppe liegt. Die statistische Überprüfung bestätigt den Behandlungseffekt ($P_1 < 0,01$), ohne daß sich ein Hinweis auf einen Geschlechts- ($P_2 > 0,05$) oder Wechselwirkungseffekt ($P_3 > 0,05$) ergibt.

B. ANSCHNITTSFLÄCHE (Tab. 17) (Abb. 11)

Hier stellt sich ein vergleichbares Bild dar. Alle behandelten Gruppen liegen mit dem Gruppenmittelwert über dem der Kontrollgruppe K und auch die statistische Überprüfung ($P_1 < 0,01$) macht einen Behandlungseffekt wahrscheinlich. Hinweise für Geschlechts- oder Wechselwirkungseffekte finden sich nicht ($P_2 > 0,05$, $P_3 > 0,05$).

C. QUOTIENT: ABSOLUTE KERNZAHL: ANSCHNITTSFLÄCHE (Tab. 16) (Abb. 12).

Hier fielen vor allem die Mittelwerterhöhungen bei männ-

lichen und weiblichen Tieren der Gruppe I auf, während sich für die anderen Gruppen Behandlungseffekte nicht sicher zeigen lassen. So liegt z.B. der Mittelwert der Gruppe I (männlich) um etwa 14 % über der Kontrollgruppe und auch die Gruppe I (weiblich) erreicht einen um 13 % höheren Mittelwert als die Kontrollgruppe, während sich die anderen Gruppen in unmittelbarer Nähe der Kontrollgruppe K finden. Die statistische Überprüfung deutet ebenfalls auf einen Behandlungseffekt hin ($P_1 < 0,01$). Hinweise für ein geschlechtsdifferentes Verhalten finden sich nicht ($P_3 > 0,05$), aber es kommt ein deutlicher Geschlechtseffekt zur Darstellung. Alle weiblichen Tiere erreichen höhere Mittelwerte als die entsprechenden männlichen Gruppen und auch die statistische Überprüfung ($P_2 < 0,05$) läßt einen Geschlechtseffekt vermuten.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß sich in allen behandelten Gruppen eine Zunahme der morphometrisch bestimmten Anschnittsfläche der proximalen Tubuli und des Umfangs (Perimeter) finden, wobei es in der Gruppe I über die Größenzunahme hinausgehend zu einer Vermehrung der absoluten Kernzahl bei weiblichen und männlichen Tieren kommt (Anstieg des Quotienten absolute Kernzahl zu Anschnittsfläche).

VIII 7. DISTALER TUBULUS

A . PERIMETER (Tab. 24)

Der Vergleich der Gruppenmittelwerte zeigt sowohl bei den weiblichen wie auch bei den männlichen Tieren einen geringen Anstieg aller behandelten Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe. Er ist am stärksten in der Gruppe II (weiblich) ausgeprägt. Dies ist zwar statistisch nicht signifikant als Behandlungseffekt zu sichern ($P_1 > 0,05$), muß aber dennoch als Tendenz angenommen werden. Hinweise für einen Geschlechtseffekt ($P_2 > 0,05$) oder einen Wechselwirkungseffekt ($P_3 > 0,05$) finden sich nicht.

B. ANSCHNITTSFLÄCHE (Tab. 23)

Der Gruppenmittelwertvergleich läßt auch hier eine Tendenz zur Zunahme bei den behandelten Gruppen vermuten, die jedoch bei der statistischen Überprüfung nicht nachzuvollziehen war ($P_1 > 0,05$). Geschlechts- ($P_2 > 0,05$) und Wechselwirkungseffekte ($P_3 > 0,05$) lassen sich nicht erkennen.

C. QUOTIENT: ABSOLUTE KERNZAHL ZU ANSCHNITTSFLÄCHE (Tab. 25)(Abb. 13)

Hier fällt eine auch nach statistischer Überprüfung anzunehmende ($P_1 < 0,01$) Quotientenerhöhung auf, die besonders stark bei der Gruppe I (männlich) ausgeprägt ist und dort zu einer Zunahme des Mittelwertes gegenüber der Kontrolle von etwa 27 % geführt hat. Die Gruppen II (männlich) und III (männlich) liegen mit etwa 10 % deutlich über der

Kontrollgruppe. Auch die Gruppe I (weiblich) zeigt mit 21% eine deutliche Erhöhung des Mittelwertes gegenüber der Kontrolle, die in Gruppe II (weiblich) mit 10 und in der Gruppe III (weiblich) mit 11 % nicht mehr ganz so stark ausgeprägt ist. Hier machte auch die statistische Überprüfung einen Behandlungseffekt ($P_1 < 0,01$) sehr wahrscheinlich. Hinweise für einen Geschlechts- oder Wechselwirkungseffekt ($P_2 > 0,05$, $P_3 > 0,05$) konnten nicht gefunden werden.

Zusammenfassend muß für die distalen Tubuli festgestellt werden, daß besonders in der Behandlungsgruppe I bei männlichen und weiblichen Tieren eine Zunahme der absoluten Kernzahl anzunehmen ist, ohne daß sich sichere Hinweise für eine Größenzunahme der Anschnittsfläche finden lassen. Zur Veranschaulichung wurde hier eine Doppelklassierung (Abb.14+15) durchgeführt, die die Veränderungen der absoluten Kernzahl in der Gruppe I gegenüber der Kontrollgruppe in Abhängigkeit der Anschnittsfläche für die einzelnen Messungen zeigt.

VIII 8. SAMMELROHR

A. PERIMETER (Tab. 30)

Die Umfangbestimmung der Sammelrohrprofile läßt bei den männlichen Tieren keinen Behandlungseffekt erkennen. Bei den weiblichen Tieren fällt eine erhebliche Schwankungs-

breite der Kontrollgruppe auf, so daß auch hier kein sicherer Behandlungseffekt angegeben werden kann. Hinweise für Geschlechts- oder Wechselwirkungseffekte finden sich nicht. Auch die statistische Überprüfung läßt hier keinen Effekt vermuten ($P_1 > 0,05$, $P_2 > 0,05$, $P_3 > 0,05$).

B. ANSCHNITTSFLÄCHE SAMMELROHR (Tab. 29)

Auch hier lassen die teils erheblichen individuellen Schwankungen weder eine Behandlungs-, noch einen Geschlechts-, noch einen Wechselwirkungseffekt erkennen. Die statistische Untersuchung ergibt ebenfalls keinen Hinweis auf einen der oben genannten Effekte ($P_1 > 0,05$, $P_2 > 0,05$, $P_3 > 0,05$).

C. QUOTIENT: ABSOLUTE KERNZAHL ZU ANSCHNITTSFLÄCHE (Tab. 31)

Auch hier läßt sich ein Behandlungseffekt bei den großen individuellen Schwankungen statistisch nicht absichern ($P_1 > 0,05$). Hinweise auf einen Geschlechtseffekt finden sich ebenfalls nicht ($P_2 > 0,05$). Der bei der statistischen Überprüfung zu vermutende Wechselwirkungseffekt ($P_3 < 0,05$) ist möglicherweise durch das gegensätzliche Verhalten der weiblichen und männlichen Tiere der Gruppen I und II bedingt. Dabei finden sich gerade hier große Schwankungsbreiten.

VIII 9. URETER

A. URETERLÄNGE (Tab. 4 u. 5) (Abb. 16 u. 17)

Beim Seitenvergleich fällt ein längerer rechter Ureter auf. Rechts läßt sich auch beim Vergleich der Gruppenmittelwerte - besonders bei den weiblichen Tieren der Gruppe III eine deutliche Längenzunahme feststellen, die sich ebenfalls bei der statistischen Überprüfung ($P_1 < 0,01$) nachweisen ließ. Insgesamt zeigen alle behandelten weiblichen Gruppen eindeutige Längenzunahmen und liegen mit ihrem Absolutwert in jedem Fall über dem der männlichen Tiere. Auch hier macht die statistische Überprüfung einen Geschlechtseffekt ($P_2 < 0,05$) wahrscheinlich. Bei den männlichen Tieren ist nur bei der Gruppe III eine Längenzunahme festzustellen. Hinweise für einen Wechselwirkungseffekt finden sich nicht ($P_3 > 0,05$). Bei der Längenbestimmung des linken Ureters fielen die Mittelwerte der männlichen Tiere der Gruppe II leicht um etwa 7 % gegenüber der Kontrollgruppe ab, während die Werte der Gruppe I und III (männlich) keine Veränderungen aufwiesen. Lediglich für die Gruppe III (weiblich) kann eine Längenzunahme gegenüber der Kontrollgruppe um etwa 10 % beobachtet werden. Die statistische Überprüfung ergab keinen Hinweis auf einen Behandlungseffekt ($P_1 > 0,05$). Ebenso negativ verlief die statistische Prüfung auf einen Geschlechtseffekt ($P_2 > 0,05$) und einen Wechselwirkungseffekt ($P_3 > 0,05$).

Zusammenfassend ist von einer Zunahme der Ureterlänge bei den weiblichen Tieren auf der rechten Seite auszugehen, während die Meßwerte des linken Ureters erhebliche Schwankungen aufwiesen. Die Gruppe III (weiblich) wies auf der linken und rechten Seite jeweils die größten Veränderungen auf.

B. HARNLEITERQUERSCHNITTE

Von jedem Ureter wurden insgesamt 9 äquidistante Querschnitte von cranial nach caudal folgend angefertigt. Mit Hilfe der mittleren Gesamtlänge sowie den Meßparametern aus allen 9 Stufenschnitten konnte der Harnleiter graphisch rekonstruiert werden und so die Veränderungen der Komponenten vom pyeloureteralen Übergang bis zur Blasen-einmündungsstelle verfolgt werden (Abb. 25,26,27,28,29,30, 31,32). Eine Unsicherheit ergibt sich bei der Definition des pyeloureteralen Übergangs, so daß auf eine statistische Überprüfung im ersten Neuntel verzichtet wurde.

Beispielhaft wurden die Segmentkomponenten für das zweite, fünfte und achte Harnleiterneuntel dokumentiert und statistisch ausgewertet. Die anderen Segmente wurden in den Rekonstruktionen berücksichtigt, aber aus Raumgründen im Dokumentationsteil weggelassen.

2/9 Harnleiterquerschnitt (Tab. 33,34,35,36,37,38,39,40,
41) (Abb. 18,19,20,21,22)

Auf beiden Seiten lassen sich deutliche Zunahmen des Gesamtradius feststellen, die z.B. auf der linken Seite bei der Gruppe I männlich zu einer Anhebung des Mittelwertes gegenüber der Kontrolle um etwa 50 % und auf der rechten Seite für die Gruppe III männlich sogar um fast 70 % führte (links $P1 < 0,01$ und rechts $P1 < 0,05$). Bei den männlichen Tieren der behandelten Versuchsgruppen fand sich mit Ausnahme von Gruppe II ein größerer Gesamtradius als bei den weiblichen Versuchstieren. Durch die individuelle Streuung der einzelnen Meßwerte ließ sich bei der Statistischen Überprüfung kein geschlechtsspezifischer Effekt nachweisen ($P2 > 0,05$). Ebenfalls fand sich kein Hinweis für einen Wechselwirkungseffekt ($P3 > 0,05$). Der Behandlungseffekt fiel am geringsten in der Gruppe II links auf, jedoch lagen auch hier männliche und weibliche Tiere noch deutlich über der Kontrollgruppe. Zwischen den behandelten Gruppen lassen sich unter Berücksichtigung von Fixationsartefakten bei unterschiedlicher Peristaltik und größeren Einzelwertschwankungen die Mittelwerte nur schwer vergleichen.

Die relativen Anteile der Anschnittsfläche der Muscularis am Gesamtradius des Harnleiters zeigen bei Überprüfung der Einzelwerte kein einheitliches Bild. Während sich bei der

statistischen Überprüfung beidseitig kein Hinweis für einen sicheren Behandlungseffekt findet (beide P1-Werte 0,05), liegen die Gruppen II und III (männlich) der linken Seite unter dem Mittelwert der Kontrollgruppe.

Hinweise für einen Geschlechts- oder Wechselwirkungseffekt finden sich auch nach statistischer Überprüfung beidseits nicht. Bei Betrachtung der absoluten Dicke der Muscularis an dem planimetrierten Querschnitt der Harnleiterwand muß jedoch - etwas schwächer für die behandelten Tiere der Versuchsgruppe II (männlich) und III (männlich) links - wegen der Zunahme des Gesamtradius von einer Größenzunahme ausgegangen werden. Dagegen ist der relative Anteil der Submucosa beidseitig vermindert. Beidseitig läßt die statistische Überprüfung diese Beobachtung auch absichern (P1 rechts $< 0,01$, P1 links $< 0,05$), während auf der rechten Seite die männlichen Tiere der behandelten Gruppen gleich große relative Anteile zeigen und insgesamt geringgradig mehr als die weiblichen Tiere abgenommen haben, fällt auf der linken Seite innerhalb der behandelten männlichen Gruppen die Differenz von Gruppe I (männlich) zu den beiden Gruppen II (männlich) und III (männlich) auf. Hier sind die Unterschiede zur Kontrollgruppe weniger ausgeprägt. Die weiblichen Tiere verhalten sich auch hier einheitlich. Hinweise für Geschlechts- oder Wechselwirkungseffekte lassen sich auch nach statistischer Überprüfung nicht finden (P2 $> 0,05$, P3 $> 0,05$). Es muß festgestellt

werden, daß die Submucosa besonders auf der rechten Seite bei den männlichen Tieren und der Gruppe I links nicht in gleicher Weise wie der Gesamtradius zugenommen hat und sich in ihrem Absolutwert nicht wesentlich von dem Mittelwert der Kontrollgruppe unterscheidet.

Bezüglich des relativen Anteils des Urothels am Gesamtradius ließe sich zumindest bei den männlichen Tieren der rechten Seite der Gruppe II und III eine Abnahme als Behandlungseffekt vermuten. So liegt z.B. der relative Anteil des Urothels der Gruppe III (männlich) bei etwa 7,2% des Gesamtradius, während die Kontrolle 12,6 % aufweist. Bei diesem Ergebnis ist unter Berücksichtigung der Absolutwerte für den Gesamtradius eine geringgradige Abnahme gegenüber der Kontrollgruppe an der planimetrischen Höhe des Urotheldicke anzunehmen. Jedoch finden sich hier innerhalb der Behandlungsgruppen erhebliche Streubreiten, so daß die statistische Überprüfung einen Behandlungseffekt nicht vermuten läßt ($P > 0,05$). Ebenfalls lassen sich Geschlechtsoder Wechselwirkungseffekte - auch nach statistischer Überprüfung - nicht nachweisen. Auf der linken Seite liegen alle behandelten Gruppemittelwerte geringgradig unter den entsprechenden Kontrollgruppenwerten, ohne daß sich hier jedoch ein eindeutiger Effekt auch in der statistischen Überprüfung ($P < 0,05$) - nachweisen läßt. Für den Quotienten absolute Kernzahl/Muscularisfläche zeigten sich beidseitig keine eindeutigen

Behandlungseffekte und auch die statistische Überprüfung verlief hier negativ ($P_1 > 0,05$ beidseits). Rechts weisen alle Gruppen mit weiblichen Tieren mit Ausnahme der Gruppe I höhere Mittelwerte auf, so daß hier im Einklang mit der statistischen Überprüfung ($P_2 < 0,05$) ein Geschlechtseffekt anzunehmen ist. Hinweise für Wechselwirkungseffekte finden sich nicht.

Es ist also im Zusammenhang mit den Muscularisveränderungen - unter der Voraussetzung, daß keine Zellkernvolumenveränderungen stattgefunden haben - von einer Zunahme der absoluten Kernzahl in der Muscularis auszugehen. Dies muß im Zusammenhang mit der absoluten Vergrößerung der Muscularis gesehen werden.

5/9 Ureterquerschnitt (Tab. 42-51) (Abb. 23)

Summarisch läßt sich für das fünfte Harnleitersegment feststellen, daß hier eindeutige Behandlungseffekte, die auch einer statistischen Überprüfung standhalten, nicht zu erkennen sind. Es fallen auch keine größeren Seitendifferenzen auf, lediglich könnte aufgrund des unterschiedlichen Verhaltens des relativen Anteils der Muscularis in der Behandlungsgruppe II bei männlichen und weiblichen Tieren ein Wechselwirkungseffekt vermutet werden, der sich auch bei einer statistischen Überprüfung ($P_3 < 0,05$) ergibt. Insbesondere bleibt hier festzustellen, daß sich eine Veränderung des relativen Anteils der Submucosa nicht zeigen läßt. Eine Verminderung des relativen Anteils des

Urothels an R im rechten Ureter der Gruppe II, die hier nur 8 % an R erreicht, könnte durch sein andersartiges Verhalten einen bei der statistischen Überprüfung ($P_3 < 0,05$) vermuteten Wechselwirkungseffekt erklären. Ein Behandlungseffekt läßt sich in dieser Gruppe nicht nachweisen. Auf den Quotient absolute Kernzahl Muscularisfläche fallen weder Seiteneffekte noch Behandlungseffekte noch Wechselwirkungs- oder Geschlechtseffekte auf.

8/9 Ureterquerschnitt (Tab. 52-61) (Abb. 24)

Beim 8/9 finden sich bei dem Seitenvergleich links und rechts keine eindeutigen Unterschiede. Behandlungseffekte lassen sich hier weder für den mittleren Gesamtradius, den relativen Anteil der Submucosa und den relativen Urothelanteil nachweisen. Lediglich für den relativen Anteil der Muscularis an R fällt auf der rechten Seite für die männlichen Tiere der Gruppe II eine Abnahme des Mittelwertes auf, während sich die weiblichen Tiere derselben Gruppen gegensinnig verhalten und es hier zu einer Zunahme des relativen Anteils der Muscularis an R kommt. Diese Veränderungen sind ähnlich denen des rechten Harnleiters beim relativen Anteil der Muscularis vom fünften Segment. Ein Behandlungseffekt sowie ein Geschlechtseffekt läßt sich hier nicht nachweisen, jedoch läßt das gegensinnige Verhalten - auch nach statistischer Überprüfung ($P_3 < 0,01$) - einen Wechselwirkungseffekt annehmen. Für den Quotienten absolute Kernzahl/Muscularisfläche ist auf der

linken Seite für die weiblichen Tiere eine Tendenz der Zunahme erkennbar, jedoch statistisch nicht abzusichern.

IX. MIKROPUNKTIONSUNTERSUCHUNGEN

IX. 1 ALLGEMEINE VERSUCHSBEDINGUNGEN UND VORBEMERKUNGEN

Während die klinischen Standardmethoden zur Nierenfunktionsdiagnostik wie z.B. die Kreatinin-Clearance oder der Vollhardt'sche Durstversuch eine Aussage über die Gesamtfunktion der Niere machen, hat sich als experimentelle Technik seit den fünfziger Jahren die Mikropunktionsuntersuchung zur genauen Beschreibung und Lokalisation tubulärer Transportvorgänge durchgesetzt.

Dabei sollte versucht werden, mittels der Free-Flow-Mikropunktionstechnik Aufschluß über Ausmaß, Lokalisation und den Pathomechanismus einer eventuell bestehenden funktionellen Störung bei den während der Gravidität mit Diuretika behandelten Ratten zu erhalten. Dazu wurden für jede Behandlungsgruppe 5 männliche Tiere, die aus verschiedenen Würfen stammten und am 42. Tag zufällig ausgewählt wurden, verwendet. Die Tiere wurden während der Aufzucht nach der Laktationsphase mit Altromin und Leitungswasser ad libitum ernährt. Die Beschränkung auf die männlichen Tiere wurde zur Vermeidung eines Geschlechtseffektes vorgenommen. Die Tiere waren nach Spontangeburt 3 Wochen zur Laktation bei den Muttertieren verblieben und von Beginn der 3. bis zum Beginn der 6. Woche geschlechtergetrennt aufgezogen worden. Wegen des erheblichen technischen Aufwandes mußte eine Beschränkung auf 5 männliche Tiere pro Gruppe - also

insgesamt 20 Tiere - vorgenommen werden.

IX. 2 TECHNIK UND MIKROPUNKTION

Mittels Inaktin in der Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht (KG) intraperitoneal wurde eine Narkotisierung der Versuchstiere durchgeführt. Nach Fixierung auf dem beheizbaren Operationstisch der Firma Leitz, Wetzlar, wurde ein rektaler Temperaturfühler eingeführt, um die Körpertemperatur auf 37°C konstant zu halten. Nach der endotrachealen Intubation mittels des Polyäthylenkatheters PE 250 der Firma Hoechst AG wurde die Arteria carotis dextra für die Blutdruckmessung ebenfalls mit dem Polyäthylenkatheter PE 50 der Firma Hoechst AG kanüliert. Die Vena jugularis interna links wurde gleichfalls mit dem Katheter PE 50 zur Inulininfusion kanüliert. Nach Laparotomie wurde die linke Niere von peritoneal präpariert und der linke Harnleiter mittels eines Polyäthylenkatheters PE 50 kanüliert.

Nach Bolusinjektion von 80 μ Ci ^3H -markiertem Inulin in 0,5 ml 0,9%iger NaCl-Lösung, wurde über 45 Min. eine 10 %ige Harnstofflösung mit 70 μ Ci ^3H -markiertem Inulin in einer Menge von 25 ml/kg und Stunde kontinuierlich infundiert. Mit diesen Maßnahmen sollte ein steady state an Inulin-Konzentration während des Versuches erreicht werden. Mit dem Beginn der Punktion wurde über einen Zeitraum von 2 mal 30 Min. (Clearance-Periode I bzw. II) eine 10%ige Harnstofflösung mit 80 μ Ci ^3H -markiertem Inulin in konti-

nuierlicher Menge von 25 ml/kg und Stunde infundiert. Zur Punktion der einzelnen Tubuli verwendeten wir Glaskapillaren, deren Punctionsspitze auf einen Durchmesser von 7 - 8 μ m geschliffen waren. Zur Füllung der Kapillaren wurde geschwärztes Paraffinöl verwendet (Abb. 2).

Unter stereomikroskopischer Auflichtmikroskopie erfolgte dann während beider Clearance-Perioden bei 125-facher Vergrößerung die Punktion der spätproximalen und frühdistalen corticalen Tubuli. Über einen Mikromanipulator mit mechanischer Transmission der Firma Leitz, Wetzlar, wurde die Führung der Glaskapillaren zur Punktion durchgeführt. Mittels der Passagezeit läßt sich auf den intratubulären Fluß zurückschließen. Ihre Bestimmung erfolgte durch eine i.v.-Injektion von Lisamin grün in den Tubulus. Mit Beginn der Narkose wurde über die Arteria carotis und einen Meßfühler eine kontinuierliche Registrierung des arteriellen Blutdrucks vorgenommen, um einen Abfall aus dem autoregulatorischen Bereich frühzeitig zu erkennen. Hier wurden auch arterielle Blutproben entnommen, die außer zur Elektrolytbestimmung im Serum auch zur Clearance-Berechnung verwendet wurden. Insgesamt wurden pro Niere 4 endproximale Tubuli und 4 frühdistale Tubuli punktiert.

IX. 3 MESSPARAMETER

Neben der Bestimmung von Natrium und Kalium im Plasma und

Harn mittels des Flammenphotometers der Firma Eppendorf wurde die Inulin-Konzentration aus dem mit ^3H -markiertem Inulin im Tubulusharn und Endharn und Plasma durch den Aktivitätsnachweis mit dem Flüssigkeitsszintillationszählgerät der Firma Beckmann durchgeführt. Zur Bestimmung der Natrium- und Kaliumkonzentrationen aus den punktierten Tubulusflüssigkeiten wurde das Atomabsorptionspektrometer der Firma Instrumentation Laboratory, USA, verwendet.

Dabei muß in der Regel mit Volumina der Größenordnung von 1 nl gerechnet werden, in denen die Konzentrationen zu bestimmen sind. Die Volumina werden dann mit speziell angefertigten Glaskapillaren zum Gerät transportiert und dort ausgewertet.

Da Inulin weder sezerniert noch tubulär resorbiert wird, gelangt die Gesamtmenge der Substanz, die ausschließlich durch Filtration in den Primärharn übergetreten ist, auch unverändert und in gleicher Menge in den Endharn. Dadurch läßt sich bei Kenntnis der Serum-Inulin-Konzentration der Harnflußrate und der Konzentration des Inulins im Harn auf die glomeruläre Filtration der Niere rückschließen. Ebenso läßt sich bei Kenntnis der Inulin-Konzentration an einem bestimmten Tubulusort und der gerade vorliegenden Tubulusflußrate und der Serumkonzentration auf die Einzelfiltrationsrate des Nephrons (SNGFR) rückschließen. Eine Aussage über die Netto-Wasserresorption läßt sich für einen bestimmten Tubulusort durch Kenntnis des Quotienten (TF/P)

machen (TF steht für Tubulusflüssigkeit, P steht für Plasma). Veränderungen im Netto-Transportverhalten für Natrium und Kalium lassen sich durch den Quotienten $(TF/P)_{Na}$ bzw. $(TF/P)_K$ erfassen. So kann z.B. eine verminderte Natriumresorption zu einem Anstieg des Quotienten für Natrium führen. Konzentrationsveränderungen und damit Veränderung dieses Quotienten sind aber auch möglich bei Wassertransporten, so daß zur besseren Beurteilung des Nettotransportes die Quotienten

$$\frac{(TF/P)_{Na}}{(TF/P)_{In}} \qquad \frac{(TF/P)_K}{(TF/P)_{In}}$$

eingeführt wurden (40). Diese Quotienten werden auch als "fraktionelle Natriumausscheidung" bzw. "fraktionelle Kaliumausscheidung" bezeichnet und erlauben eine klare Aussage über den Nettotransport von Wasser und Elektrolyten in einzelnen Segmenten des Nephrons. Sie sind damit der wesentlichste Maßstab für das Ausscheidungsverhalten der Niere für die untersuchten Elektrolyte. Die fraktionellen Natrium- bzw. Kaliumausscheidungen wurden für den endproximalen und fröhdistalen Tubulus sowie die Gesamtniere ermittelt.

IX. 4 ERGEBNISSE DER MIKROPUNKTION

A. STATISTIK

Wir haben bei einer Gruppengröße von 5 Tieren und insgesamt 20 untersuchten Tieren auf die Durchführung statistischer Tests verzichtet. Wir führten eine tabellarische Darstellung der Angabe der Gruppenmittelwerte und Berechnungen des Standardfehlers des Mittelwertes (S.E.M.) und der kleinsten und größten Einzelmeßwertes durch. Da pro Tier 4 Tubuluspunktionen vorgenommen wurden, haben wir aus den Einzelwerten den Mittelwert für ein betreffendes Versuchstier gebildet und aus diesem den Gruppenmittelwert und die Berechnung des Standardfehlers des Mittelwertes (S.E.M.) durchgeführt.

B. BLUTDRUCKVERHALTEN DER VERSUCHSTIERE

Der bei sämtlichen Tieren kontinuierlich gemessene Blutdruck zeigte während des gesamten Versuchszeitraumes keine gruppenindividuellen Unterschiede und lag im Normbereich (siehe Abb. 33).

C. Na^+ - UND K^+ -KONZENTRATIONEN IM PLASMA (Tab. 63,64) (Abb. 34,35)

Bei dem Vergleich der Natriumkonzentration im Serum muß eine Erniedrigung des Mittelwertes der Versuchsgruppe I um etwa 10 % gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt

werden. Nicht ganz so deutlich fiel die Verringerung der Natriumkonzentration in der Behandlungsgruppe II auf, während die Gruppe III keinen Behandlungseffekt erkennen läßt. Für die Kaliumkonzentration im Serum finden sich in allen Gruppen höhere Mittelwerte als in der Kontrollgruppe. Dabei finden sich die höchsten Kaliumwerte in der Behandlungsgruppe I, während die Behandlungsgruppe III nur geringgradig über dem Mittelwert der Kontrollgruppe liegt. Nicht ganz so groß wie in der Gruppe I fällt die Kaliumerhöhung in der Versuchsgruppe II aus. Es war jedoch in der Versuchsgruppe I und II eine hohe Schwankungsbreite der Einzelwerte festzustellen.

D. GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE

Der Vergleich der glomerulären Filtrationsrate der Niere läßt in keiner der Behandlungsgruppen eine Abweichung gegenüber dem Mittelwert erkennen (Tab. 65). Auffällig erscheinen nur die gegenüber der Kontrolle deutlich erhöhten Streuungen der Einzelwerte.

Beim Vergleich der singulären glomerulären Filtrationsraten (SNGFR) im endproximalen Tubulus (Tab.66) (Abb.36) zeigen sich deutlich verringerte Mittelwerte für die Behandlungsgruppen II und I. Die dritte Behandlungsgruppe liegt bei einer gleichzeitig bestehenden größeren Schwankung der Einzelwerte geringgradig über der Kontrollgruppe. Die Abnahme der mittleren singulären glomerulären Filtra-

tionsrate der Gruppen II und I wird auch bei Betrachtung der größten und kleinsten Einzelwerte erkennbar. Die Bestimmung der mittleren SNGFR aus dem fröhdistalen Tubulus (Tab.67) (Abb.37) zeigt sehr ähnliche Einzelwerte. Insbesondere liegen auch hier die Versuchsgruppen II und I deutlich unter der Kontrollgruppe, während sich bei der Gruppe III ein leichter Anstieg des Mittelwertes ergibt.

E. HARNFLUSSRATEN FÜR DIE GESAMTNIERE SOWIE PROXIMALEN UND DISTALEN TUBULUS

Bei Betrachtung der mittleren Harnflußrate der linken Niere (Abb.38) (Tab.70) zeigen alle behandelten Gruppen eine Abnahme der Harnflußrate, wobei für die Gruppe I die Verringerung der Harnflußrate am deutlichsten ausfällt und der Behandlungseffekt sich auch bei Betrachtung des größten und kleinsten Einzelwertes erkennen läßt. Die Harnflußrate im endproximalen Tubulus (Abb.39) (Tab.68) weist eine geringe Abnahme des Mittelwertes der Versuchsgruppe II gegenüber der Kontrollgruppe auf, während die Versuchsgruppe III vom Mittelwert her minimal über der Kontrolle liegt. Weniger ausgeprägt als bei der Gruppe II fällt die Erniedrigung des Gruppenmittelwertes in der Versuchsgruppe I auf, der man bei den vorliegenden Streubreiten einen Behandlungseffekt nicht sicher zuordnen kann. Wenn überhaupt, ist ein Behandlungseffekt im Sinne einer Abnahme nur für die Versuchsgruppe II anzunehmen.

Größer fallen die Gruppeneffekte für die Flußraten im fröhdistalen Tubulusbereich aus (Abb.40) (Tab.69). Hier läßt vor allem die Versuchsgruppe II eine deutliche Verringerung des Gruppenmittelwertes erkennen und zeigt auch gleichartige Veränderungen bei Betrachtung des kleinsten und größten Einzelmeßwertes. Nicht ganz so ausgeprägt ist die Erniedrigung der Flußrate für die Versuchsgruppe I, jedoch sind hier die Unterschiede gegenüber der Kontrolle noch auffallend. Die Versuchsgruppe III läßt keinen deutlichen Behandlungseffekt erkennen.

F. FRAKTIONELLE NATRIUM- UND KALIUMAUSSCHEIDUNG

Als wesentlichste Parameter für die Charakterisierung des Elektrolyttransportes wurden die Quotienten für die einzelnen fraktionellen Ausscheidungen für die endproximalen, fröhdistalen Tubuli und die Gesamtniere herangezogen.

1. Endproximaler Tubulus (Tab.71) (Abb.41)

Die fraktionelle Natriumausscheidung, die im endproximalen Tubulusbereich gelegentlich auch fraktioneller Natriumeinstrom genannt wird, zeigt eine deutliche Erhöhung in der behandelten Versuchsgruppe I gegenüber der Kontrolle, während der Mittelwert der Versuchsgruppe III niedriger liegt. Zwischen beiden Ergebnissen der Versuchsgruppen I und III liegen die Meßwerte der Gruppe II. Bei ihr fällt, wie auch bei der Versuchsgruppe I, eine Zunahme der Schwankungsbreite der Einzelmeß-

werte auf, doch muß vor allen Dingen für die Gruppe I wegen des erheblichen Unterschiedes ein Behandlungseffekt angenommen werden. Für die Gruppe I ist daher feststellbar, daß deutlich weniger Natrium im Vergleich zur Kontrollgruppe rückresorbiert wurde.

Für die fraktionelle Kaliumausscheidung bzw. für den fraktionellen Kaliumeinstrom findet man für alle behandelten Gruppen eine Erhöhung des Gruppenmittelwertes gegenüber der Kontrolle (Tab.72) (Abb.42). Am höchsten fällt sie in den Behandlungsgruppen II und III aus, doch muß besonders für die Gruppe II die etwas größere Schwankungsbreite berücksichtigt werden.

2. Fröhdistaler Tubulus (Abb.43) (Tab.73):

Hier finden wir für die fraktionelle Natriumausscheidung für die Versuchsgruppe II und III eine Verringerung des Gruppenmittelwertes, der am größten in der Versuchsgruppe III ausfällt, während für die Versuchsgruppe I ein geringer Anstieg zu bemerken ist, der möglicherweise als Folge einer größeren Streuung der Einzelwerte zu interpretieren ist.

Deutliche Effekte lassen sich für die fraktionelle Kaliumausscheidung (Abb.44) (Tab.74) erkennen. Hier wird für alle behandelten Gruppen - am stärksten ausgeprägt in der Behandlungsgruppe I - eine deutliche Abnahme des Quotienten beobachtet. Diese Verminderung ist in der Versuchsgruppe III am geringsten ausgefal-

len, ist aber immer noch gegenüber der Kontrolle deutlich zu erkennen.

3. Fraktionelle Ausscheidungen im Endharn:

Die fraktionelle Natriumausscheidung im Endharn läßt in allen behandelten Gruppen deutliche Verminderungen erkennen, die in der Behandlungsgruppe I am stärksten ausgefallen sind und hier ca. 70 % unter dem der Kontrollgruppe liegen. Immer noch deutlich lassen sich die Verminderungen in der Behandlungsgruppe II und III finden, die nicht ganz so ausgeprägt sind.

Für die fraktionelle Kaliumausscheidung lassen sich für alle behandelten Gruppen Anstiege beobachten, die am größten bei der Versuchsgruppe I - allerdings auch mit einer größeren Streuung - auffallen.

G. NATRIUM/KALIUMWERTE IM URIN

Für das Natrium fällt eine deutliche Verringerung der Konzentration bei allen behandelten Gruppen im Urin auf, die am größten bei der Versuchsgruppe I mit einer Abnahme von fast 50 % gegenüber der Kontrollgruppe ausgefallen ist (Tab.77) (Abb.47). Gegensinnig verhält sich die Kaliumkonzentration bei den behandelten Gruppen, die in allen Gruppen gegenüber der Kontrolle angestiegen ist und dies besonders in der Behandlungsgruppe I um fast 100 % zeigt. Hier lassen sich deutliche Übereinstimmungen mit den fraktionellen Ausscheidungen bzw. Sekretionen finden. (Tab. 78) (Abb.48)

X. RENINBESTIMMUNG UND MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN DER MAKULA DENSE

Beeinflussungen des Renin-Angiotensin-Systems durch Diuretika wurden vielfach beschrieben (10,125,103,181,161,162). Dabei werden neben direkten Effekten in der Reninfreisetzung auch Wirkungen über Elektrolytveränderungen und Hypovolämie im Bereich der Makula Densa diskutiert (133). Von einigen Autoren werden auch morphologische Veränderungen im Sinne einer Hyperplasie der epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates beschrieben, die bei chronischem Diuretikaabusus auftreten können (103,181). Diese Beobachtungen veranlaßten uns, bei 8 Tieren der Kontrollgruppe K, die aus 8 verschiedenen Würfen stammten, an 12 Tieren der Versuchsgruppe I, aus 10 verschiedenen Würfen, sowie an 12 Versuchstieren der Gruppe II aus 11 verschiedenen Würfen und an 21 Tieren der Versuchsgruppe III aus 11 verschiedenen Würfen, Reninbestimmungen im Plasma vorzunehmen. Es wurden für diese Untersuchungen, um einen Geschlechtseffekt zu vermeiden, nur männliche Tiere verwendet. Gleichzeitig wurden von 5 zufällig ausgewählten männlichen Tieren aus jeder Behandlungsgruppe - alle aus verschiedenen Würfen etwa 5 Semidünnschnitte angefertigt und in ihnen vor allem der juxtamedulläre Apparat untersucht.

DURCHFÜHRUNG DER RENINMESSUNGEN IM SERUM

Das Prinzip der Reninbestimmung besteht darin, daß unter definierten Bedingungen die Freisetzung von Angiotensin I aus Angiotensinogen radioimmunologisch bestimmt wird. Die dann gefundene Menge an Angiotensin I ist ein Maß für die in der Probe vorhandene Menge Renin.

Pro Tier wurden etwa 500 µl Venenblut sofort nach Entnahme mit 5%iger EDTA-Lösung versetzt und bei 40°C zentrifugiert. Zu 200 µl Plasma werden dann 600 µl Tris-maliat-Puffer (50 mM, pH 5,5) hinzugegeben. Gleichzeitig werden 10 ml Hundeplasma Angiotensinogen der Firma Hoechst AG hinzugegeben. Zur Hemmung von Endopeptidasen und des Convertingenzyms werden 50 ml Inhibitorencocktail der Firma Hoechst AG zugegeben. Nach 5-stündiger Inkubation werden pro Probe 200 µl Inkubationsgemisch entnommen und mit 200 µl RIA-Puffer verdünnt und sofort 5 Minuten im Wasserbad zur Denaturierung gekocht. Nach Zentrifugation wird dann im Überstand die gebildete Menge an Angiotensin I radioimmunologisch bestimmt. Dies geschieht folgendermaßen: 50 µl Überstand werden mit 350 µl RIA-Puffer (0,1 M Tris-acetat-Puffer, pH 7,4) sowie 100 µl Angiotensinogen I Antikörper der Firma Boehringer AG (Rabbit-Antikörper, Calbiochem-Boehringer) sowie 100 µl J-125 Angiotensinogen I gut vermischt. Dieses Gemisch wird etwa 12 - 20 Std. bei 4°C im Kühlschrank inkubiert. Die Trennung des an Antikörper gebundenen Angiotensinogen I vom freien Angio-

tensinogen I erfolgt durch Zugabe von 200 µl einer Dextran-Kohle-Suspension, die das freie Angiotensin I absorbiert. Danach wird der Ansatz bei 4°C zentrifugiert, der Überstand abdekantiert und im Niederschlag die Impulsrate mit dem Gamma-Zählgerät gemessen. Zur Umrechnung auf die Einheit $\text{ng} \times \text{ml Plasma}^{-1} \times \text{Stunde}^{-1}$ erfolgte mittels der von REINSCH (195) beschriebenen Splienapproximation sowie des Verfahrens nach MARSCHNER (195,196).

Zur Anfertigung der Semidünnschnitte wurden die etwa 1 mm großen mit Glutaraldehyd fixierten Nierenwürfel verwendet, die dann in Epon eingebettet wurden und anschließend auf eine Schichtdicke von 0,5 µm geschnitten wurden. Von einigen der Präparate wurden elektronenmikroskopische Aufnahmen durchgeführt (Abb.50,51,52).

ERGEBNIS DER RENINBESTIMMUNG IM SERUM (Tab. 62) (Abb.49)

Während die Gruppen I und II gegenüber der Behandlungsgruppe geringgradige Abnahmen des Mittelwertes erkennen lassen, fällt in der Gruppe III eine starke Zunahme des Mittelwertes um über 100 % auf, was sich auch an den größten und kleinsten Einzelwerten zeigt.

BEWERTUNG DER SEMIDÜNNNSCHNITTPRÄPARATE

Während sich Veränderungen des Makula Densa-Apparates weder in der Behandlungsgruppe I noch II zeigen, finden sich bei 2 Tieren der Behandlungsgruppe III in mehreren Glomeruli Zeichen einer Hypertrophie des Makula Densa-Apparates

mit massiven Granulabildungen, die Reninggranula entsprechen (Abb.50). Bei der elektronenmikroskopischen Beurteilung (Abb. 51) fallen feingranulierte in unmittelbarer Nähe der Makula Densa gelegene Granula auf, die von ihrer Struktur am ehesten Reninggranula entsprechen. Auffällig, daß auch hier in keiner der Gruppen I oder II bzw. der Kontrollgruppe ähnliche Erscheinungen nachweisbar waren. Es muß also von einer Hypertrophie des Makula Densa-Apparates bei einigen Tieren der Behandlungsgruppe III ausgegangen werden, der mit einem radioimmunologisch nachweisbaren Hyperreninismus einhergeht. Auffällig ist, daß dies nur in der Behandlungsgruppe III gefunden wird.

XI. DISKUSSION

1. Allgemeine Bemerkungen

Die durchgeführten Untersuchungen an 6 Wochen alten Ratten, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Kombination aus Furosemid und Chlortalidon zu verschiedenen Zeitpunkten erhalten hatten, zeigen sowohl morphologisch als auch in funktioneller Hinsicht erhebliche Veränderungen an Niere und Harnleiter. Während sich Seiteneffekte in geringem Ausmaß am Harnleiter finden, verhalten sich männliche und weibliche Tiere im wesentlichen gleich, doch lassen sich gelegentlich bei Analyse der Einzelparameter auch unterschiedliche Reaktionsweisen finden (z.B. Glomeruli). Die Interpretation der Ergebnisse verlangt eine genaue Analyse des verwendeten tierexperimentellen Modells. Die applizierten Diuretika beeinflussen nicht nur die Differenzierung des fetalen Nieren- und Harnleitersystems, sondern führen auch zu vielfältigen Beeinflussungen des Muttertiers und werden ebenfalls durch den diaplazentaren Transport zum Feten hin in ihrer dort entfalteten Wirkung modifiziert. Dies macht die Berücksichtigung des Systems "Muttertier - diaplazentarer Transport - fetale Wirkung" notwendig. Ebenso müssen neben direkt teratogenen und direkt toxischen Effekten auch sekundäre Wirkungen über Elektrolytverschiebungen und erhöhte Volumenbelastungen diskutiert werden. Weiterhin muß berücksichtigt

werden, daß die Diuretika-Applikation auf einen "nephrogenen Reifungsgradient" vom Mark zur Rinde hin trifft. Die Tiere wurden im Anschluß 6 Wochen aufgezogen, so daß hier auch Überlagerungen mit Kompensations- und Reparationseffekten zu erwarten sind. Außerdem muß die Kombinationsbehandlung von 2 Diuretika unterschiedlicher Substanzgruppen in die Überlegungen mit einbezogen werden.

Während für das Diuretikum Acetazolamid vielfach eine teratogene dysmorphogene Wirkung beschrieben wurde (20,21, 50,121,152,179), lassen weder die erhobenen Ergebnisse, noch die Literaturangaben für eine der beiden untersuchten Substanzen Hinweise auf eine direkte teratogene Wirkung erkennen (56). Obwohl durchaus speziesspezifische Metabolisierungsabläufe eine teratogene Potenz bedingen könnten (81) und auch für Ratten spontane Dilatationen des Nierenbeckens mit Geschlechts- und Seitenabhängigkeit beschrieben sind (151), findet sich unter Berücksichtigung der beschriebenen Veränderungen kein Anhalt für eine teratogene Wirkung.

Klinisch werden Diuretika-spezifische Befunde unterschiedlich gewertet. Bei Gestosepatientinnen wurde vielfach eine Haemokonzentration bei bestehender Hypovolämie nachgewiesen, die durch zusätzliche Gabe von Diuretika noch verstärkt werden (140,172). Ebenfalls wurden Verschlechterungen der rheologischen Eigenschaften des Blutes der

Mutter sowie eine Verringerung der plazentaren Perfusion beobachtet. Ebenfalls sind thrombotische Verschlüsse beim Feten nach ausgeprägter mütterlicher Exsikkose, die bis zur vollständigen Thrombosierung der Vena cava gehen, beobachtet worden und die Möglichkeit einer Diuretika-bedingten transplazentaren Exsikkose des Feten nicht auszuschließen (124). Besonders müssen aber als zusätzliche fetale Risiken Elektrolytverschiebungen gewertet werden (58), wobei mehrfach darauf hingewiesen wurde, daß Mißbildungen von Niere und pathologische Aufzweigung der Ureterknospe mit Fehldifferenzierungen des nephrogenen Gewebes durch Hypokaliämien möglich sind (22,34,66). Hypokaliämien sind häufig beobachtete Diuretika-Nebenwirkungen.

Daß chronischer Diuretika-Abusus zu dem Bild des Pseudo-Bartter-Syndrom führt, das in der Regel mit einer hypokaliämischen Alkalose, Hyponatriämie und Hyperreninämie einhergeht, wurde vielfach beschrieben (103,181). Morphologisch fallen hier besonders eine Hyperplasie der epitheloiden Zellen des juxtamedullären Apparates und elektronenmikroskopisch nachweisbare Renin granula auf (181). Eine Erhöhung des Renins bei Diuretika-Abusus wurde auch von anderen Autoren (62) beschrieben. Morphologisch ließen sich durchaus Parallelen zu den Veränderungen in der Versuchsgruppe III feststellen. Die morphologischen Veränderungen in Bezug auf den proximalen Tubulus sind dabei nicht einheitlich.

Während einige Autoren (33,132) beim Menschen für das Pseudo-Bartter-Syndrom Vakuolenbildungen der Tubulusepithelien beschreiben, finden andere (96) ein unauffälliges Tubulusepithel. Einige Autoren weisen dabei besonders auf die Hypokaliämie als ätiologisch bedeutenden Faktor hin. So finden sich ähnliche Vakuolisierungen auch bei kaliumarm ernährten Ratten (54), während andere Autoren experimentell diesen Befund nicht bestätigen konnten (129). Andere Autoren diskutieren auch den Cl^- -Mangel als ätiologisches Prinzip (86), während von anderer Seite (110,113) auf eine gefäßbedingte cortikale Hypoxie mit den bestehenden Elektrolytveränderungen hingewiesen wird.

Für den distalen Tubulus wird auch eine "Thiazid-Nephropathie" bei gleichzeitig bestehender Hypokaliämie beschrieben (105). Es muß hier festgestellt werden, daß sich außer den hypertrophen Reaktionen der epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Versuchsgruppe III weder im proximalen noch im distalen Bereich die beschriebenen Veränderungen finden. Elektrolytveränderungen - besonders die Hypokaliämie - können allerdings Ausgangspunkt für Veränderungen im proximalen und distalen Tubulusbereich sein und müssen als solche berücksichtigt werden. Als Schutz vor Elektrolytentgleisungen ist jedoch die plazentare Schranke (39,157,168) anzusehen.

Während nach wie vor der exakte biochemische Mechanismus

der Diuretikawirkung ungeklärt ist, ist empirisch bekannt, daß verschiedene Substanzgruppen von Diuretika mit unterschiedlichem Ansatzpunkt am Nephron einen additiven Effekt ausüben können (75). Während sowohl für den Akutversuch wie auch für die Langzeitbehandlung selbst bei extrem hohen Dosierungen für Chlortalidon keine toxischen Nebenwirkungen bekannt sind (165), konnten mit ultrahohen Dosen von Furosemid tubuläre Veränderungen mit Dilatationen des proximalen Tubulus festgestellt werden (78). Diese Effekte überdauern die eigentliche diuretische Wirkung und können alle Stadien einer Zellschädigung bis zur Tubulusnekrose zeigen. Es muß also ein direkt epithel-toxischer Effekt des Furosemids angenommen werden, der jedoch bei einem Vielfachen der hier verwendeten Dosis liegt. Ähnliche Effekte wurden bei keinem der Versuchsiere beobachtet. Als Besonderheit bei chronischer DiuretikaBehandlung ist der "Escape-Effekt" anzusehen (74). Durch die gegenregulatorischen Maßnahmen - z.B. die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems - adaptieren sich die Tiere an Wasser- und Elektrolytverluste (74). Auch hier ist, neben einem möglicherweise direkt toxischem Effekt, der starke Wasser- und Elektrolytverlust als weiterer schädigender Mechanismus zu diskutieren. Bei Ausgleich der Elektrolytdefekte ist die Toxizität verringert (74). Entsprechend diesen Befunden haben wir den Ratten aller Versuchsgruppen während der Schwangerschaft Ringer-Lösung angeboten, um so die

Schädigungen durch reinen Elektrolytverlust möglichst gering zu halten. Möglicherweise erklärt sich hierdurch sowie durch die subtoxischen Dosierungen das Fehlen von stärkeren morphologischen Tubulusschädigungen.

Als Hauptwirkungsort für das Diuretikum Chlortalidon wird der aufsteigende Anteil der Henle'schen Schleife angesehen (94,95,176). Als Mechanismus wird neben einer Hemmung des Chloridtransportes die Blockade der Kalium-Natrium-Pumpe sowie eine Blockade der Energiebereitstellung vermutet. Als passiver Effekt soll es zur Kaliurese kommen. Für den Natriumtransport zeigen sich verminderte Resorptionen im proximalen Tubulus sowie eine erhöhte Natriumkonzentration im distalen Bereich (31,52,93,123).

Für das Schleifendiuretikum Furosemid werden Wirkungen im Bereich des aufsteigenden Teils der Henle'schen Schleife (67,102,138,154,169) diskutiert sowie ein direkter Effekt im Bereich des proximalen Tubulus (3,47,49,93,118,138).

Für die Plazentagängigkeit und die Wirkungen der Diuretika auf den Feten liegen einige Untersuchungen vor. So erreicht z.B. Chlortalidon im fetalen Blut am Geburtstermin Konzentrationswerte zwischen 13 - 16 % des im mütterlichen Blut gemessenen Wertes. Es finden sich - ähnlich wie beim Furosemid - 1 - 2 % der Substanz frei im Plasma (45,127). Furosemid erreicht in einem Zeitraum von 8 - 10 Stunden im Nabelschnurvenenblut die gleiche Konzentra-

tion wie im mütterlichen Plasma (18). Insgesamt muß festgestellt werden, daß beide Diuretika transplazentar den Feten erreichen (191) und dort je nach Differenzierungsgrad der Nephronen auch ihre Wirkung entfalten können. Hinsichtlich ihrer Absorption und Bindung an die Plasmaproteine verhalten sich beide Substanzen ähnlich (17,142). Außer direkten Wirkungen der Diuretika beim Feten können auch über Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes der Mutter Veränderungen beim Feten induziert werden. So ist z.B. bekannt, daß Veränderungen des osmotischen Drucks der Mutter Veränderungen im Extrazellulärvolumen des Feten induzieren (11,156). Dies deckt sich auch mit klinischen Befunden bei Kindern, deren Mütter mit Diuretika behandelt wurden. Hier war eine Reduktion des Extrazellulärvolumens sowie Elektrolytveränderungen nachweisbar (5). Für die Wirksamkeit der fetalen Diurese sprechen auch die bei unseren Untersuchungen gefundenen Dilatationen im oberen Harnleiterdrittel, die in Übereinstimmung mit der Literatur (59,91) am ehesten mit einem reaktiven Mechanismus bei bestehendem forcierten Urintransport gedeutet werden. Zusätzlich weisen die festgestellten Veränderungen im glomerulären und tubulären Bereich darauf hin, daß ein diaplazentarer Transport stattgefunden hat und damit eine direkte Wirkung auf die Niere erfolgte.

Die am proximalen und distalen Tubulus beschriebenen mor-

phologischen Veränderungen lassen keine sichere Sensibilitätsphase während der Nierenentwicklung erkennen. In allen behandelten Gruppen kommt es für den proximalen Tubulus zu einer Vergrößerung der Anschnittsfläche, während praktisch nur für die Behandlungsgruppe I eine Zunahme des Quotienten absolute Kernzahl zur Anschnittsfläche zu finden ist. Hier scheint also weniger der Einwirkungszeitpunkt als vielmehr die Dauer der Einwirkung - möglicherweise im Sinne eines toxischen Effektes - eine Rolle zu spielen. Für den distalen Tubulus scheint ebenfalls für den Quotienten aus absoluter Kernzahl und Anschnittsfläche die Gesamtdauer der Behandlung bedeutsamer als der Zeitpunkt der Diuretika-Applikation. Wegen der relativen Unreife des Tubulusapparates ließe sich eine stärkere diuretische Wirkung besonders im zweiten Teil der Schwangerschaft vermuten. Falls das Prinzip "fetale Diurese" als pathogenetischer Mechanismus eine besondere Bedeutung besitzen sollte, müßte man deshalb besonders hier im Gegensatz zur behandelten Gruppe der ersten Schwangerschaftshälfte Veränderungen erwarten. Andererseits sind aber möglicherweise gerade in der ersten Schwangerschaftshälfte die undifferenzierteren Nephrone auch durch geringere Steigerungen der Diurese bzw. des intratubulären Flusses stärker beeinflusbar. Da sowohl im proximalen wie auch im distalen Tubulus sich die vermessenen Profile der Behandlungsgruppe II und III nur geringgradig unterscheiden, andererseits

die Behandlungsgruppe I sich besonders in der Planimetrie distaler Tubulusanschnitte von Versuchsgruppe II und III deutlich unterscheidet, kann davon ausgegangen werden, daß weniger der Zeitpunkt als vielmehr die Behandlungsdauer für den beobachteten Effekt verantwortlich ist. Hier müssen neben einem möglichen direkt toxischen Effekt auch die Wirkungen von sekundären Volumen- bzw. Elektrolytveränderungen diskutiert werden.

Die Verringerung der Glomerulum-Anschnittsfläche für männliche Tiere der Behandlungsgruppe I, die sich bei den entsprechenden weiblichen Tieren nicht findet und auch in den Behandlungsgruppen II und III nicht auftritt, läßt neben dem Geschlechtseffekt einen Einfluß der Dauer der Diuretika-Applikation vermuten. Die Ursache für die geschlechtsverschiedene Reaktion in der der Behandlungsgruppe I, bleibt unklar. Auf die Parallelen, die sich zu den Mikropunktionsuntersuchungen für die singuläre nephrogene Filtrationsrate ergeben, wird an späterer Stelle eingegangen.

Schließt man eine primär toxische Wirkung der Diuretika auf die sich differenzierenden Nephrone nicht aus, so wäre die Zunahme des Quotienten absolute Kernzahl/Anschnittsfläche am ehesten im Sinne eines reparativen Effektes, z.B. nach Zelluntergang, zu werten (231). Da sich keine direkten Nekrosen oder Vakuolenbildungen nachweisen lassen, sind Reparationsvorgänge der Niere nicht sicher aus-

zuschließen. Andererseits ließe sich die beobachtete Hypertrophie des juxtamedullären Apparates mit Reningranulabildung, die sich nur in der Behandlungsgruppe III zeigte, am ehesten durch den Versuch einer Gegenregulation der schon weiter differenzierten Niere der Behandlungsgruppe III auf eine bestehende Hypovolämie bzw. einen Volumenmangel erklären. Da ein solcher Effekt nicht in der Behandlungsgruppe II bzw. der Behandlungsgruppe I auftritt, ist eine frühzeitige Schädigung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ebenfalls nicht auszuschließen. Ob hier neben einer sekundären Beeinflussung über den Elektrolyt- oder Volumenparameter auch ein direkter Effekt durch Diuretika anzunehmen ist, kann nicht geklärt werden. Sicher ist nur, daß die fetale Reninantwort auf Furosemid im Gestationsalter im Gegensatz zur Aldosteronsekretion zunimmt (161,162). Die Veränderungen sind 6 Wochen nach der Behandlung noch morphologisch und biochemisch nachweisbar.

Auch die Beeinflussung der renalen Haemodynamik durch Diuretika ist bekannt. Ihr Einfluß auf die fetale Reifung besonders während des letzten Drittels der Schwangerschaft wird als wichtig eingeschätzt (144,145,148). Es ist denkbar, daß über Veränderungen der renalen Haemodynamik auch Reifungsveränderungen ausgelöst werden könnten.

Da aufgrund der Dosierung und der Behandlungsdauer, speziell des Furosemids, eine direkte, toxische Wirkung auf das

Tubulusepithel nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann - die festgestellte Vermehrung der Zellkerne im Anschnitt proximaler Tubuli der behandelten Versuchsgruppen schließen einen abgeschlossenen, reparativen Prozeß nicht mit letzter Sicherheit aus, lassen aufgrund der Vorbefunde jedoch am ehesten eine Adaptation im Sinne erhöhter Stoffwechselanforderungen vermuten - und andererseits die über Mikropunktionsuntersuchungen erhaltenen Erkenntnisse über eine Verminderung der singulären, glomerulären Filtrationsrate und Veränderungen in der Natrium- und Kaliumdiurese, auch durch Beeinflussung der Haemodynamik der Niere erklärt werden können, ist der kombinierte, bzw. addierte Einfluß beider Komponenten auf die fetale Niere als Ursache denkbar.

Summarisch betrachtet weisen die Befunde der Hypokaliämie etc. bei den 6 Wochen postpartal unbehandelten Tieren Befunde auf, die einer akuten Diuretika-Behandlung vergleichbar sind. Eine vollständige Kompensation des fetalen Elektrolytverlustes ist offenbar durch die plazentale Regulation, noch durch die Gabe von Ringer-Lösung an das Muttertier während des Behandlungszeitraumes erreicht worden. Wenn allein sekundär toxische Effekte wie z.B. ein Kaliummangel für die morphologischen Alterationen verantwortlich wären, müßte man auch Alterationen im Sammelrohbereich (167) und degenerative bis toxische Veränderungen am Tubulusepithel (77, 78, 139) erwarten, die sich in

keinem der beobachteten Tiere zeigten.

Die in allen behandelten Gruppen gefundenen Dilatationen des oberen Harnleiterdrittels lassen keine deutlichen gruppenspezifischen Effekte erkennen. Die Untersuchung des relativen muskulären Wandanteils zeigt ebenso wenig wie der Quotient absolute Kernzahl/Muscularisfläche Unterschiede zur Kontrollgruppe. Die Dilatation des Harnleiters korreliert mit der Zunahme der absoluten Wanddicke der Tunica muscularis.

Da sich der Quotient aus Kernzahl/Muscularisschnittfläche im Harnleiter zwischen der Kontrollgruppe und den Versuchstiergruppen nicht unterscheidet, andererseits der planimetrierte Flächenanteil der Muscularis bei den Versuchstiergruppen über dem der Kontrollgruppe liegt, ist eine hyperplastische Reaktion der Tunica muscularis in der Harnleiterwand als adaptiver Mechanismus auf einen erhöhten Urindurchfluß anzunehmen.

Ähnliches gilt für die Absolutgrößen des Urothels. Im Gegensatz dazu ist die Tunica submucosa in allen Gruppen konstant. Scheinbar bestehen also für die Dicke der Muscularis zum Gesamtradius feste Relationen, während die Tunica submucosa keine Veränderungen auf einen erhöhten Urindurchfluß aufweist. Die Veränderungen in den beiden unteren Harnleiterdritteln sind für alle gemessenen Parameter gering. Geht man davon aus, daß die Dilatation

des oberen Harnleiterdrittels als Adaptation an eine verstärkte Diurese erfolgt. so ist die Dilatation als Zeichen eines Überschreitens der Transportkapazität des Harnleiters beim Urindurchfluß denkbar. Eine Harnleiterobstruktion kann zu morphometrisch nachweisbaren Dilatationen von proximalen Tubuli führen (1,13,159). Hier wird als Folge eines erhöhten hydrostatischen Druckes eine Reduktion der Perfusion angenommen. Andere Autoren finden diesen Effekt jedoch nicht (150,173).

Die Reaktion des Harnleiters auf eine Abflußbehinderung ist vom Grad der Obstruktion und dem Zeitpunkt derselben abhängig. Während beim Kind oft exzessive Schlängelungen beobachtet werden, finden sich diese Veränderungen beim alten Menschen in der Regel weniger ausgeprägt. Wir fanden solche Veränderungen in keinem der untersuchten Tiere. Die Dilatation lediglich des oberen Harnleiterdrittels ist möglicherweise Folge einer Reaktion des lockeren mesenchymalen periureteralen Gewebes auf einen die Transportkapazität des fetalen HL's überschreitenden Urindurchfluß zu werten. Die Mesenchymbegrenzung der Ureterknospe im cranialen Anteil ist wegen der stattfindenden Verzweigungen und Differenzierungen des Nierenhohlsystems aufgelockerter als im distalen Bereich. Somit kann ein geringer "Dehnungsdruck" eine stärkere Dilatation als im distalen Bereich bewirken. Diese Erweiterung könnte als "Proliferationsreiz" des Tunica muscularis-Vorläufers und für die

Vorstufen des Urothels aufgefaßt werden. Unter der Annahme, daß die Festigkeit des mesenchymalen Harnleitermantels im oberen Harnleiterdrittel und im Bereich des metanephrogenen Gewebes geringer als distal ist, könnte dann durch einen hohen Urinausstoß eine Überschreitung der Transportkapazität entstehen, die durch eine adaptive Dilatation die gefundenen Veränderungen erklärt. Hier wäre dann das Prinzip "fetale Diurese" entscheidend. Beim Vergleich mit dem primär obstruktiven Megaureter, der meist ein terminales Segment bei normalkalibrigen Lumen aufweist, könnte bei den im Tierversuch gefundenen Ureterveränderungen das funktionell obstruktive Segment im distalen Harnleiter aus gleicher Ursache entstehen. Es finden sich jedoch in keinem der untersuchten Tiere Schlängelungen und größere Unterschiede der Gesamtharnleiterlänge. Ebenso wenig lassen sich gröbere Fehldifferenzierungen der einzelnen Harnleiterkomponenten erkennen. Interessant ist die feste Relation der Tunica muscularis zum Gesamtradius, die durch eine Proliferation erklärt werden kann. Es lassen sich auch gewisse Parallelen zu den bei mechanischen Ligaturen des Harnleiters beobachteten Hyperplasie der muskulären Wand (38), die einer Druckzunahme im obstruktiven Segment zugeschrieben werden, beobachten. Spezielle Sensibilitätsphasen lassen sich nicht nachweisen.

Eine Veränderung im Blutdruckverhalten läßt sich bei keiner der behandelten Versuchsgruppen bei unseren Mikro-

punktionsuntersuchungen finden. Während die Gesamtfiltrationsrate (GFR) der Niere normal ist, zeigen die behandelten Gruppen - besonders Gruppe II + I - eine deutliche Verminderung der singulären Filtrationsrate (SNGFR). Hier läßt sich besonders für die Gruppe I ein ähnliches Verhalten wie bei der Glomerulus-Außenanschnittsfläche feststellen (für die Mikropunktion wurden nur männliche Tiere herangezogen). Da die Gesamtfiltrationsrate der Niere durch die Behandlung nicht verändert wurde, muß von einer gegenregulatorischen Erhöhung der singulären nephrogenen Filtrationsrate der medullären Glomeruli ausgegangen werden. Die oberflächlichen Nephrone sind die am spätesten angelegten und auch in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft noch weitgehend undifferenzierten Nephrone. Da die Resorptionsrate des Filtrates im proximalen Konvolut mit dem Quadrat des tubulären Radius korreliert (41,46,65, 141), verändert der Tubulusdurchmesser die Absorptionscharakteristik. Für die Harnflußrate im endproximalen Tubulus zeigte sich bei der Gruppe I und II eine Verringerung, für die Gruppe III jedoch eine Erhöhung um etwa 10 % gegenüber der Kontrollgruppe. Eine Verminderung der Natrium-Rückresorption im endproximalen Tubulus ließe sich aufgrund der fraktionellen Natriumausscheidung für die Behandlungsgruppe I und in schwächerem Maße für die Behandlungsgruppe II vermuten, während dies für die Gruppe III nicht anzunehmen ist. Dagegen läßt die fraktionelle

Kaliumausscheidung im endproximalen Tubulus eine geringere Rückresorption in der Gruppe III erwarten, während die Gruppe I nur geringfügig über der Kontrollgruppe liegt. Im frühdistalen Tubulus zeigt der Vergleich der fraktionellen Natriumausscheidungen, daß nunmehr in der Versuchsgruppe I und II die verminderte Natriumrückresorption, die sich im endproximalen Tubulus findet, weitgehend ausgeglichen ist und sich gegenüber der Kontrolle nur noch geringe Unterschiede finden. Die Versuchsgruppe III liegt mit der fraktionellen Natriumausscheidung deutlich unter der Kontrolle, so daß eine vermehrte Natriumreabsorption hier festgestellt werden muß. Auffällig sind im frühdistalen Bereich die, besonders bei der Versuchsgruppe I und II, etwas schwächer bei der Gruppe III, deutlich ausgeprägten verringerten fraktionellen Kaliumausscheidungen gegenüber der Kontrolle. Es muß also von einer verstärkten Kaliumrückresorption zwischen dem endproximalen und frühdistalen Tubulusbereich ausgegangen werden. Beim Vergleich der fraktionellen Natriumausscheidung im Urin finden sich für alle Versuchsgruppen, aber besonders für die Versuchsgruppe I und II, deutlich niedrigere Natriumausscheidungsraten als für die Kontrollgruppe. Von dem filtrierte Gesamtnatrium ist also ein größerer Anteil rückresorbiert worden. Besonders auffällig sind die diskrepanten Befunde zwischen den fraktionellen Kaliumausscheidungen im frühdistalen Tubulus sowie den fraktionellen Kaliumausschei-

dungen im Urin. Im Urin liegen die fraktionellen Kaliumausscheidungen besonders bei der Versuchsgruppe I - allerdings mit einer größeren Streubreite - deutlich über der Kontrolle. Es muß also zwischen dem fröhdistalen Tubulus sowie der Papille zu einer Kaliumsekretion besonders in der Versuchsgruppe I gekommen sein. Dies entspräche einer ähnlichen Beobachtung, wie sie bei der Akutgabe von Schleifendiuretika gemacht werden kann obwohl die letzte Diuretika-Behandlung 6 Wochen zurückliegt. Bei Betrachtung der Elektrolytkonzentrationen im Serum muß bei der Versuchsgruppe I von einer Hyponatriämie ausgegangen werden, die über eine vermehrte Rückresorption - besonders zwischen dem endproximalen und fröhdistalen Segment teilweise ausgeglichen wird und mit einer Kaliumsekretion zwischen dem fröhdistalen und dem Papillenbereich kombiniert ist. Die höhere Kaliumkonzentration im Serum der Versuchsgruppen I bzw. II lassen eine stärkere Kaliumrückresorption als die nachgewiesene Kaliumsekretion vermuten. Insgesamt kann festgestellt werden, daß die Veränderungen für die Behandlungsgruppe I am stärksten ausgeprägt sind und in Gruppe II gleichsinnig, aber weniger deutlich auftreten. Die Gruppe III weist in einigen Parametern ein abweichendes Verhalten auf. Daß in der Behandlungsgruppe II teilweise größere Effekte als in der Behandlungsgruppe III aufgetreten sind, obwohl gerade in der Gruppe III eine größere diuretische Wirkung anzunehmen ist, erhärtet den

Verdacht, daß das Prinzip einer Diuretika-bedingten "Flow-Erhöhung" nicht als hauptsächlichlicher Pathomechanismus angenommen werden kann. Vielmehr scheint die embryogenetische Sensibilität des Nephrons gegenüber einer Diuretika-Applikation weniger abhängig von einer fortgeschrittenen funktionellen und anatomischen Differenzierung zu sein. Der frühembryonale "undifferenzierte Tubulus" ist hier in stärkerem Maße betroffen. Zusätzlich erscheint die Einwirkungsdauer der Diuretika funktionelle und morphologische Veränderungen der nephronen Entwicklung stärker zu beeinflussen, als der Zeitpunkt der Applikation während der Gravidität.

Daß eine Furosemid-Behandlung eine Reninsekretion induzieren kann, ist bekannt (10,125). Hierfür werden auch sekundäre Veränderungen über den Natriumverlust und die Hypovolämie verantwortlich gemacht (133). Die Beobachtung, daß die Reninsekretion sowie die morphologischen Veränderungen am juxtamedullären Apparat lediglich in der Versuchsgruppe III auftreten, legen den Verdacht einer Schädigung des Nephrons zu einem frühen embryonalen Zeitpunkt nahe. Während das differenziertere Nephron der zweiten Schwangerschaftshälfte gegenregulatorisch mit einer Reninsekretion antwortet, ist das undifferenzierte Nephron der ersten Hälfte und das in der ganzen Schwangerschaft behandelte Nephron dazu nicht in der Lage. Da toxische Effekte für Chlortalidon im Gegensatz zum Furosemid nicht

bekannt sind und andererseits Furosemid die Resorption im proximalen Tubulus in der Henle'schen Schleife erheblich stärker einschränkt (40,87,177,119), wäre dieser Effekt möglicherweise durch die Wirkung des Furosemid allein zu erklären. Die beschriebenen Funktionsparameter für die Mikropunktionsuntersuchungen gelten streng genommen nur für die oberflächlichen Nephrone. Da es sich hierbei um Nephrone handelt, die lange Zeit rindennahe in undifferenziertem Zustand vorliegen, wären Modifikationen für medulläre Nephrone zu erwarten. Es bleibt festzustellen, daß die beschriebenen Veränderungen 6 Wochen postpartal nachweisbar sind und deutliche Elektrolytverschiebungen beim Versuchstier im Harn und Serum auftreten. Um weitere Aussagen über ihre funktionelle Bedeutung machen zu können, wäre in Folgeversuchen durch Durstversuche zu klären, wie weit diese Veränderungen auch die Gesamtleistungsfähigkeit der Niere einschränken. Weiterhin wäre von Interesse zu klären, ob die beschriebenen Effekte nach längerer Zeit vollständig reversibel sind. Weiterhin sollte durch morphologische und histochemische Untersuchungen besonders die Frage nach Reifungsverzögerungen beim neugeborenen Tier geklärt werden. Im Gegensatz zu den morphologischen und funktionellen Veränderungen am Nephron, sind die lediglich im oberen Harnleiterdrittel erkennbaren Einflüsse auf die Harnleiterwand am ehesten als Folge eines erhöhten Urindurchflusses zu werten.

XI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Applikation der plazentagängigen Diuretika von 40 mg Furosemid/kg Körpergewicht und 100 mg Chlortalidon/kg Körpergewicht bei schwangeren Ratten führt sowohl in morphologischer als auch in funktioneller Hinsicht zu vielfältigen Behandlungseffekten an postpartal 6 Wochen lang aufgezogenen Wistar-Ratten (Gruppeneinteilung siehe S. 18). Morphometrisch ließen sich dabei besonders Dilatationen der proximalen Tubulusanschnitte mit Zunahme des Quotienten absolute Kernzahl/Anschnittsfläche nachweisen. Im distalen Bereich ließen sich keine Anschnittsvergrößerungen dagegen in der während der ganzen Schwangerschaft behandelten Gruppe eine Zunahme des Quotienten absolute Kernzahl pro Anschnittsfläche erkennen. Die Sammelrohre zeigten keine behandlungsbedingten Veränderungen. Lediglich die männlichen Tiere der während der gesamten Schwangerschaft behandelten Versuchsgruppe I zeigten eine Abnahme der Glomerulus-Außenanschnittsfläche. Die Niereneffekte waren weitgehend seitenunabhängig und zeigten bis auf die Glomerulusveränderungen auch keinen Geschlechtseffekt. Für den Harnleiter fanden sich Veränderungen fast ausschließlich im oberen Drittel, wobei es zu einer deutlichen Zunahme des mittleren Gesamtradius bei weitgehend konstanten relativen Muscularisanteilen in allen Gruppen kam. Dies entsprach einer Zunahme der Absolutdicke der Muscularis.

Bei der Mikropunktionsuntersuchung muß von einer Abnahme der singulären nephrogenen Filtrationsrate der oberflächlichen Nephrone ausgegangen werden, wobei diese Veränderungen wegen der konstanten Gesamtfiltrationsrate durch die medullären Nephrone kompensiert werden. Die intratubulären Veränderungen waren für die Versuchsgruppe I am größten, wobei hier bei einer zunächst bis zum endproximalen Tubulusbereich reduzierten Natriumresorption letztlich eine erhöhte Gesamtresorption an Natrium stattfand und von einer Kaliumsekretion im Bereich zwischen dem fröhdistalen Tubulus und der Papille ausgegangen werden muß. Die Veränderungen waren für die Versuchsgruppe II nicht ganz so ausgeprägt und zeigten in der Versuchsgruppe III teils ein noch geringeres, bzw. gegenläufiges Verhalten. Für die Reninsekretion fanden sich sowohl morphologisch als auch bei der Bestimmung im Plasma nur in der Versuchsgruppe III Hinweise auf eine erhöhte Aktivität. Während die Veränderungen im Bereich der Tubuli letztlich ätiologisch nicht von sekundären Diuretika-Effekten wie Elektrolyt- und Volumenverschiebungen, getrennt werden konnten, erscheint ein toxischer Effekt, möglicherweise in Kombination mit dem Einfluß der Diuretika auf die Haemodynamik der Niere wahrscheinlich. Im Gegensatz dazu wird für die Harnleiterdilatation die erhöhte Diurese verantwortlich gemacht. Ätiologische Gemeinsamkeiten mit dem primären Megaureter sind unsicher.

Das anfangs diskutierte Prinzip der Modifikation von Nierenveränderungen durch eine intratubuläre bzw. intraarteriale erhöhte Durchflußrate scheint nach dem verwendeten Modell in erster Linie für die Harnleiterdifferenzierung von Bedeutung. Der Einfluß auf die Entwicklung des fetalen Nephrons unter Diuretika-Applikation ans Muttertier ist neben den Unsicherheiten über den Zeitpunkt der diuretischen Wirkungen und die veränderte Haemodynamik der fetalen Niere auch in Folge der diaplazentaren Regelung der Homöostase von vielen Faktoren abhängig, deren einzelne Wertigkeit im Modellversuch nur schwer abgrenzbar ist.

Eine Übertragung auf die Situation auf den Menschen und insbesondere für die Gestosebehandlung ist zwangsläufig eingeschränkt, jedoch sind die vielfältigen Prinzipien der Diuretikawirkung auf Mutter und Kind nachzuweisen.

Die verwendeten morphometrischen Techniken an Niere und Harnleiter ermöglichen eine gute Übereinstimmung und Reproduktion quantitativer Meßwerte und erlauben die statistische vergleichende Überprüfung morphologischer Unterschiede. Insgesamt wurden so knapp 400.000 Daten erfaßt. Eine Korrelation mit der Mikropunktionsuntersuchung gelingt in einigen Bereichen, wird jedoch durch die Aufwendigkeit der Mikropunktion und die damit nur geringen Fallzahlen limitiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AEIKENS, B., HAENSCHKE, H.J., NEUMANN, A.:
Morphologische Untersuchungen und morphometrische
Messungen am Nephron einseitig harnleiterligierter
Ratten.
Urol.Int. 35 (1980) 241-250
2. AFIFI, A.K., REBEIZ, J., MIRE, J., ANDONIAN, S.J.,
derKALOUSTEIN, V.M.:
The myopathology of the Prune Belly syndrome.
J.Neurol.Sci.15 (1972) 153
3. ALGUIRE, P.C., BAILIE, M.D., WEAVER, W.J., TAYLOR, D.G.,
HOOK, J.B.:
Differential effects of Furosemide and Ethacrynic Ac
on electrolyte excretion in anesthetized dogs.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 190 (1974) 515-522
4. ALTSTATT, L.B.:
Transplacental hyponatremia in the newborn infant.
J.Pediat. 66 (1965) 985-988
5. ANDERSEN, J.B.:
The effect of diuretics in late pregnancy on the
newborn infant.
Acta Pediat.Scand. 59 (1970) 659-663

6. ARCHIMEDES: Werke.
Wissenschaftliche Buchgesellschaft - Darmstadt (1967)
381-423
7. ARIAS, F.:
Expansion of intravascular volume and fetal outcome in
patients with chronic hypertension and pregnancy.
Am.J.Obstet.Gynecol. 123 (1975) 610-616
8. BACH, G.:
Kugelgrößenverteilung und Verteilung der Schnitt-
kreise; ihre wechselseitigen Beziehungen und Verfahren
zur Bestimmung der einen aus der anderen.
In.: WEIBEL, E.R., ELIAS, H. (Hrsg.): Quantitative
methods in morphology.
Springer Verlag (1967)
9. BÄCKLUND, L., REUTERSKIÖLD, A.G.:
The abnormal ureter in children.
Scand.J.Urol.Nephrol. 3 (1969) 219
10. BAILIE, M.D., OSBORN, J.L., CORSINI, W.A., HOOK, J.B.:
Furosemide induced Renin secretion: Effect of Propano-
lol and renal denervation.
Kidney Int. 8 (1975) 437

11. BATTAGLIA,F., PRYSTOWSKY,H., SMISSON,C., HEILEGERS,A.,
BRUNS,P.:
The effect of the administration of fluids intravenously to mothers upon the concentration of water and electrolytes in plasma of human fetuses.
Pediatrics 25 (1960) 2
12. BAUM,N.H., BURGER,R., CARLTEN,E.C.,JR.:
Nephrogenic diabetes insipidus associated with posterior urethral valves.
Urology 4 (1974) 581
13. BECK,A.D.:
The effect of intra-uterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney.
J.Urol. 105 (1971) 784-789
14. BECKER,O., HOFMANN,J.E.:
Geschichte der Mathematik.
Athenäum Verlag, Bonn (1951)
15. BECKER,O.:
Das mathematische Denken der Antike.
Vandenhoeck + Ruprecht, Göttingen (1957)
16. BEERMANN,B., FARRAEUS,L., GROSCHINSKY-GRIND,M.,
LINDSTRÖM,B.:
Placental transfer of Hydrochlorothiatide.
Gynecol.obstet.Invest. 11 (1980) 45-48

17. BEERMANN,B., GROSCHINSKY-GRIND,M.:
Clinical pharmacokinetics of diuretics.
Clin.Pharmacokin. 5 (1980) 221-245
18. BEERMANN,B., GROSCHINSKY-GRIND,M., FARRAEUS,L.,
LINDSTRÖM,B.:
Placental transfer of Furosemide.
Clin.Pharmacol.Ther. 24 (1978) 560-562
19. BEYER,K.H.,Jr.:
The basis for modern diuretic therapy.
Clin.Ther. 1 (1978) 425-443
20. BIDDLE,F.G.:
Teratogenesis of acetazolamide in the SBA/J and SWV
strains of mice. I. Teratology.
Teratology II (1975) 31
21. BIDDLE,F.G.:
Teratogenesis of acetazolamide in the CBA/J and SWV
strains of mice. II. Genetic control of the terato-
genetic response.
Teratology II (1975) 37
22. BOHLE,H., RIEMENSCHNEIDER,Th.:
Morphologie der Kaliummangelniere.
In: FRÜCK,F., SCHREY,A. (Hrsg.): Diuretika II.
München 1981, 137-144

23. BOONE,A., SMITH,A.:
The elastic properties of the normal ureter.
J.Urol. 73 (1955) 481
24. BOULOS,B.M., HASSANEIN,K.M.:
Comparison between the amniotic fluid and fetal urine
in the last trimester of pregnancy.
Urol.Int. 26 (1971) 138-141
25. BUFFON,G.L.L.:
Essai d'arithmetique morale (1777)
In: J.L.LEMASSAN, Oueuvres complètes de BUFFON.
Paris 1884-1885
26. BURG,M.B.:
Tubular chloride transport and the mode of action of
some diuretics.
Kidney Int. 9 (1976) 189-197
27. CALKLEY,H.W.:
Methods for quantitative morphological analysis of
tissue.
J.Nat. Cancer Inst. 4 (1943) 47-53
- 27a. CAMPBELL,D.M., MacGILLIVRAY,I.:
The effect of a low calorie diet for a thiazide
diuretic on the incidence of pre-eclampsia and on
birth weight.
Brit.J.Obstet.Gynecol. 82 (1975) 572-577

- 27b. GANT, N.F., MADDEN, J.D., SIITERI, P.K., MacDONALD, P.C.:
The metabolic clearance of dehydroisoandrosterone
sulfate. III. The effect of thiazide diuretics in
normal and future pre-eclamptic pregnancies.
Am.J.Obstet.Gynecol. 123 (1975) 159-163
- 27c. GOODLIN, R.C.:
Severe pre-eclampsia: another great imitator.
Am.J.Obstet.Gynecol. 125 (1976) 747-753
- 27d. HERXHEIMER, H., MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.-H.,
PRIBILLE, W. (Hrsg.):
Diuretika in der Hochdruckbehandlung Schwangerer ?
Der Arzneimittelbrief 14 (1980) 53-54
28. CAULK, J.R.:
Megalouteter; The importance of the ureterovesical
valve.
J.Urol. 9 (1923) 315
29. CAVALIERI:
Dictionary of scientific biography III.
Charles Scribner's Sons, New York (1971) 149-153
30. CENANI, H., FRIEDERISZICK, F.K.:
Familiärer renaler Diabetes insipidus.
Z.Kinderheilk. 88 (1963) 329

31. CLAPP, J.R., ROBINSON, R.R.:
Distal sites of action of diuretic drugs in the dog
nephron.
Am.J.Physiol. 215 (1968) 228-235
32. CREEVY, C.D.:
The atonic distal ureteral segment (ureteral
achalasia).
J.Urol. 97 (1967) 457
33. CREMER, W., WALLNER, H., BLÜMKE, S., BOCK, K.D.:
Klinischer Verlauf und Morphologie der kaliopenischen
Nephropathie.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 81 (1975) 1026
34. CROCKER, J.F.S.:
Human embryonic kidneys in organ culture:
abnormalities of development induced by decreased
potassium.
Science 181 (1973) 1178
35. CUSSEN, L.J.:
The effect of incomplete chronic obstruction on the
diuretic muscle of the dog.
Invest.Urol. 10 (1972) 208-211

36. CUSSEN,LJ.:
Dimensions of the normal ureter in infancy and
childhood.
Invest.Urol. 5 (1967) 164
37. CUSSEN,L.J.:
The structure of the normal human ureter in infancy
and childhood.
Invest.Urol. 5 (1967) 179
38. CUSSEN,L.J., TYMMS,A.:
Hyperplasia of ureteral muscle in response to acute
obstruction of the ureter.
Invest.Urol. 9 (1972) 504-508
39. DANCIS,J., SPRINGER,D.:
Fetal homeostasis in maternal malnutrition potassium
and sodium deficiency in rats.
Pediat. Res. 4 (1970) 345
40. DEETJEN,P.:
Mikropunktionsuntersuchungen zur Wirkung von Furosemid
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 284 (1965) 184-190
41. DEETJEN,P.:
Micropuncture studies of diuretics in rats.
Proc.3rd Int.Congr.Nephrol.Washington (1957) 250-259
Karger,Basel, New York

42. DELESSE, M.A.:

Procédé mécanique pour déterminer la composition des roches (Extrait)

C.R.hebd.Séane-Acad. Sci., Paris (1847/2) 544-545

43. DE MARTINO, C., ZAMBONI, L.:

A morphologic study of the mesonephros of the human embryo.

J.Ultrastructure Research 16 (1966) 399-427

44. DEMOKRITES:

Dictionary of scientific biography IV.

Charles Scribner's Sons, New York 1971, 30-35

45. DIETERLE, W., WAGNER, J., FAIGLE, J.W.:

Binding of Chlorthalidone (Hygroton^R) to blood components in man.

Eur.J.Clin.Pharmacol. 10 (1976) 37-42

46. DIRKS, J.H.:

Use of micropuncture in localizing diuretic action.

In: LANT, A.F., WILSON, G.M. (Hrsg.): Modern diuretic therapy in the treatment of cardiovascular and renal disease.

47. DUARTE,C.G.:
Effects of Ethacrynic Acid and Furosemid on urinary phosphate in the dog.
Clin.Sci.Mol.Med. 46 (1974) 671-678
48. DUME,Th., KRAUSE,H.H., KOCH,K.M., OCHWALDT,B.:
Intratubulärer Druck, glomerulärer Capillardruck und Glomerulumfiltrat nach Furosemid und Hydrochlorothiazid.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 291 (1966) 93
49. EKNOYAN,G., SUKI,W.N., MARTINEZ-MALDONADO,M.:
Effect of diuretics on urinary excretion of phosphate, calcium, and magnesium in thyroparathyroidectomized dogs.
J.Lab.Clin.Med. 76 (1970) 257-266
50. ELLISON,A.C., MAREN,T.H.:
The effect of potassium metabolism on acetazolamide-induced teratogenesis.
Johns Hopkins Med.J. 130 (1972) 105
51. FELDMANN,R.A., SIEGEL,N.J., KAHGARIAN,M.,
HAYSLETT,J.P. LYTTON,B.:
Intrarenal hemodynamics in postobstructive diuresis.
Invest.Urol. 12 (1974) 172-175

52. FERNANDEZ,P.C., PUSCHETT,J.B.:
Proximal tubular actions of metolazone and chloro-
thiazide.
Am.J.Physiol. 225 (1973) 954-961
53. FLEUREN,H.L.J., THIEN,Th.A., VERWEY VAN WISSEN,C.P.W.,
VAN ROSSUM,J.U.:
Absolute bioavailability of Chlorthalidone in man:
A cross-over study after intravenous and oral admi-
nistration.
Eur.J.Clin.Pharmacol. 15 (1979) 35-50
54. FOLLIS,R.H., ORENT-KEILES,E., McCOLLUM,E.V.:
The production of cardiac and renal lesions in rats by
diet extremely deficient in potassium.
Am.J.Path. 18 (1942) 29
55. FORTH,W., HENTSCHLER,D., RUMMEL,W.:
Pharmakologie und Toxikologie
Verlag: (1981) 236-249
56. FRATTA,J., HARPER,K.H., STENGER,E.G., SIGG,E.B.:
Effect of Chlorthalidone on embryonic development.
Med.Pharmacol.exp. 12 (1965) 245-253
57. FRIEDMAN,P.A., ROCH-RAMEL,F.:
Hemodynamic and natriuretic effects of Bumetanide and
Furosemide in the cat.
J.Pharmacol.Exp.Therap. 203 (1977) 82-91

58. FRIEDBERG,V.:
Zur Therapie der Gestosen.
Gynäkologie 13 (1980) 67-73
59. FROHNEBERG,D., HUTSCHENREITER,G.:
Der primäre Megaureter - Ein tierexperimentelles
Modell.
Beitr.Urol. 3 (1983) 14-18, Karger-Verlag,Basel
60. FROHNEBERG,D., THÜROFF,J.W.:
Embryologie des Urogenitalsystems.
In: HOHENFELLNER, THÜROFF, SCHULTE-WISSERMANN (Hrsg.):
Kinderurologie.
Thieme Verlag, i.Druck
61. FROHNEBERG,D., WALZ,P.H., HOHENFELLNER,R.:
Primary megaureter in adults.
Eur.Urol. 9 (1983) 321-328
62. FUCHS,C., HUNNEMANN,H., SCHELER,F.:
Hyperreninismus ohne Aldosteronismus bei Diuretika-
abusus.
Dtsch.Med.Wschr. 102 (1977) 1319
63. FÜLGRAFF,G., GREVEN,J., MEIFORTH,A., OSSWALD,H.:
Hydrostatische Drucke in proximalen und distalen Kon-
voluten und in peritubulären Capillaren von Ratten-
nieren nach Furosemid und Acetazolamid.
Nanuy-Schmiedebergs Arch.Pharm. 264 (1969) 76-85

64. GERTZ, K.H.:
Direct measurement of the transtubular flux of electrolytes and non-electrolyte in the intact rat kidney.
Proc. 22.Int.Congr.Physiol.Sci.Excerpt.Med.Int.Congr.
Series 47, 1 (1962) 370
65. GERTZ, K.H., MANGOS, J.A., BRAUN, G., PAGEL, H.D.:
On the glomerular tubular balance in the rat kidney.
Pflügers Arch.Ges.Physiol. 285 (1965) 360-372
66. GIEBISCH, G.:
Kaliummangelsyndrom durch Diuretika.
In: KRÜCK, F., SCHREY, A (Hrsg.): Diuretika II.
München 1981, 120-133
- 66a, GERSH, J.:
The correlation of structure and function in the
developing mesonephros and metanephros.
Contrib.Embryol. 26 (1937) 35
67. GOLDBERG, M., McCURDY, D.K., FOLTZ, E.L.,
BLUEMLE, L.W., Jr.:
Effects of Ethacrynic Acid (a new saluretic agent) on
renal diluting and concentrating mechanisms: evidence
for site of action in the loop of Henle.
J.Clin.Invest. 43 (1964) 201-216

68. GRESHAM,E.L., RANKIN,J.H.G., MAKOWSKI,E., MESCHIA,G.,
BATTAGLIA,F.:
An evaluation of fetal renal function in a chronic
shepp preparation..
J.Clin.Invest. 51 (1972) 149-156
69. GROBSTEIN,C.:
Morphometric interaction between embryonic mouse
tissues separated by a membrane filter.
Nature 172 (1953) 869
70. GROBSTEIN,C.:
Trans-filter induction of tubules in mouse meta-
nephronic mesenchyme.
Exp.Cell.Res. 10 (1956) 424
71. HAMA,M.K., JEFFS,R.D., STURGESS,J.M., BARKIN,U.:
Ureteral structure and ultrastructures. Part. I. The
normal human ureter.
J.Urol. 116 (1976) 718-724
72. HAMA,M.K., JEFFS,R.D., STURGESS,J.M. BARKIN,U.:
Ureteral structure and ultrastructure. Part. III. The
congenitally dilated ureter (Megaureter).
J.Uro. 117 (1977) 24

73. HAMMAR, J.A.:
Methode, die Menge der Rinde und des Marks des
Thymus, sowie die Anzahl und Größe der Hassal'schen
Körper zahlenmäßig festzustellen.
Z. angew. anat. Konstit. Lehre 1 (1914) 311-396
74. HAPKE, H.J.:
Vergleichende Toxikologie der Diuretika.
In: ROSENTHAL, J., KNAUF, H. (Hrsg.): Diuretika.
edition medizin, Weinheim 1980, 12-24
75. HEIDENREICH, O., BAUMEISTER, L.:
Über die additive Wirkung von chemisch und wirkungs-
mäßig unterschiedlichen Diuretika.
Klin. Wschr. 42 (1964) 1236-1240
76. HEIDENREICH, O., GREVEN, J.:
Wirkung von Diuretika auf die Funktion der gesamten
Niere. In: ROSENTHAL, J., KNAUF, H. (Hrsg.): Diuretika
edition medizin,
Weinheim (1980) 1-10
77. HEIDLAND, A., KLÜTSCH, K., MOORMANN, A., HENNEMANN, H.:
Möglichkeiten und Grenzen hochdosierter Diuretika-
therapie bei hydropischer Niereninsuffizienz.
Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969) 1568

78. HELMCHEN,U., FISCHBACH,H., SCHMIDT,U.:
Akute Schäden des proximalen Tubulusepithels der
Rattenniere nach einer einmaligen hochdosierten
Furosemid-Gabe.
Klin.Wschr. 49, (1971) 1298-1300
79. HENNIG,A., ELIAS,H.:
Elliptical cylinders.
Z.wiss.Mikroskopie 66 (1964) 226-233
80. HENRICHS,K.J., BERRY,C.L.:
Morphometry of intrarenal arteries in progressive
sclerosis.
Virchows Arch. (A) 385 (1980) 351-359
81. HILL,R.M., STERN,L.:
Drugs in pregnancy: effects on the fetus and newborn.
Drugs 17 (1979) 182-197
82. HILLARD,J.E.:
Determination of structural anisotropy.
In: Elias,H.: Proceeding of the second international
congress for stereology, Chicago (1967) 219-227

83. HOCHSTETTER, F.:

Wann beginnt bei menschlichen Keimlingen die Absonderungstätigkeit der Nieren.

Österreichische Akademie der Wissenschaften, Denkschriften. Springer-Verlag Wien, Österreichische Staatsdruckerei 109. Band, 6. Abhandlung (1964) 1-6

84. HOFFMANN, L.:

Das Diabetes insipidus Syndrom und konsekutive Harnwegsveränderungen.

Dtsch. Ges. Wesen 29 (1974) 463

85. HOFFMANN, L.:

Die Bedeutung der Harnveränderungen beim Diabetes insipidus für den Urologen.

Z. Urol. Nephrol. 66 (1973) 889

86. HOLLIDAY, M. A., BRIGHT, H. N., SCHULZ, D., OLIVER, J.:

The renal lesions of electrolyte imbalance. III. The effect of acute chlorid depletion and alkalosis on the renal cortex.

J. Exp. Med. s 113 (1961) 971

87. HOLZGREVE, H., FRICK, A., RUMRICH, G.,
WIEDERHOLT, M., ULLRICH, K.T.:
Wirkungsweise von Diuretika auf den transtubulären
Transport von Natriumchlorid. In: K.J.ULLRICH, K.HIER-
HOLZER (Hrsg.): Normale und pathologische Funktionen
des Nierentubulus.
Hans Huber, Bern, 147-154
88. HORSTER, M.:
Principles of nephron differentiation.
Am.J.Physiol. 235 (1978) 387-393
89. HORSTER, M., VALENTIB, H.:
Postnatal development of renal function: micropunc-
ture and clearance studies in the dog.
J.Clin.Invest. 50 (1971) 779-795
90. HUTCH, J.A., TANAGHO, E.A.:
Etiology of non-occlusive ureteral dilatation.
J.Urol. 93 (1965) 177
- 90a. HUTCHINSON, D.L., GRAY, M.J., PLENK, A.A.:
The Role of the fetus in the water exchange of the
amniotic fluid of normal and hydramniotic patients.
J.Clin.Invest. 38 (1959) p. 971

91. HUTSCHENREITER, G.:

Pathologisch-anatomische Veränderungen am fötalen und juvenilen Harnleiter der Ratte als Folge einer diuretikabedingten, intrauterin verstärkten Diurese.

Med. Habilitationsschrift, Mainz 1979

92. IVES, E.J.:

The abdominal muscle deficiency triad? syndrom: experience with ten cases.

Birth Defects 10 (1974) 127

93. JACOBSON, H.R., KOKKO, K.P.

Diuretics: Sites and mechanism of action.

Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol. 16 (1976) 201-214

94. JANATA, V., LEGE, L.:

Metabolic Investigations of the rat kidney after chronic administration of polythiazide, Furosemide and Ethacrynic Acid. I. Changes of the carbohydrate metabolism in the cytoplasmatic fraction of renal cortex and medulla.

Int.J.Clin.Pharmacol. 6 (1972) 125-129

95. JANATA,V., LEGE,L.:

Metabolic investigations of the rat kidney after chronic administration of polythiazide, Furosemide and Ethycrynic Acid. II. Changes of some enzyme activities in mitochondria of the renal cortex and medulla.

Int.J.Clin.Pharmacol. 6 (1972) 214-217

96. JARUSZEWSKI,H., GLÄSER,V.:

Das Pseudo-Bartter-Syndrom, ein kasuistischer Beitrag.

Zschr.Urol. 66 (1974) 29

97. JOHANNSEN,A.:

A planimeter method for the determination of the percentage composition of rocks.

J.Geol. 27 (1919) 276-285

98. JOHANNSEN,A., STEPHENSON,E.A.:

On the accuracy of the Rosival method for the determination of the minerals in a rock.

J.Geol. 27 (1919) 212-220

99. JOLY,J.:

The petrological examination of paving-sets.

Proc.R.Dubl.Soc. 10 (1903-1905) 62-92

100. JOSE, P.A., LOGAN, A.G., SLOTKOFF, L.M., LILIENHELD, L.S.,
CALAGNO, P.L., EISNER, G.M.:
Intrarenal blood flow distribution in canine puppis.
Pediatr.Res. 5 (1971) 335-344
101. JOSEPHSON, S.:
Experimental obstructive hydronephrosis in newborn
rats. III. Long-term effects on renal function.
J.Urol. 129 (1983) 396-399
102. KARLANDER, S.G., HENNING, R., LUNDVALL, O.:
Renal effects of Bumetanide, a new saluretic agent.
Eur.J.Clin.Pharmacol. 6 (1973) 220-223
103. KATZ, F.H.:
Self-administration of diuretics.
Ann.Intern.Med. 83 (1975) 575
104. KAZIMIERCZAK, J., KOMADNOVIC, D., BUCHER, O.:
Quantitative ultrastructural evaluation on the
convoluted tubules the remaining kidney of
uninephrectomized rats.
Verh.Anat.Ges. 72 (1978) 589-590
105. KENNEDY, G.C., PARKER, R.A.:
The effect of Hydrochlorothiazide on the kidney of the
electrolyt-deficient rat.
Quart.J.Exp.Physiol. 48 (1963) 186

106. KEPLER, J.:

Neue Stereometrie der Fässer.

Wilhelm-Engelmann-Verlag, Leipzig 1908

107. KLEINMAN, L.I., LUDDE, R.J.:

Factors affecting the maturation of glomerular
infiltration rate and renal plasma flow in the new-
born dog.

J.Physiol. 223 (1972) 395-409

108. KNEPPER, M.A., DANIELSON, R.A., SAIDEL, G.M., POST, R.S.:

Quantitative analysis of renal medullary anatomy in
rats and rabbits.

Kidney Int. 12 (1977) 313-323

109. KRECKE, H.J.:

Grundlagen der Diuretika-Therapie. Anwendungsprobleme
- erörtert am Beispiel der Saluretika.

Ärztl.Prax. 26 (1974) 2964-2969

110. KULKA, P.J., PEARSON, C.M., ROBBINS, S.L.:

A distinctive vacuolar nephropathy associated with
intestinal disease.

Am.J.Path. 26 (1950) 349

111. KUNSKA, A.:

Histochemical studies on development of the kidney (Metanephros) in domestic pig fetus. II. Development of multipapillary kidney in the second half of fetal life.

Folia Morphol. 30 (1971) 289

112. KURJAK, A., KIRKINEN, P., LATIN, V., IVANCOVIC, D.:

Ultrasonic assesement of fetal kidney function in normal and complicated pregnancies.

Am.J.Obstet.Gynecol. 141 (1981) 266-270

113. LANGER, K.H., THOENES, W.:

Zur Genese "optisch leerer Vakuolen" im Epithel des energetisch insuffizienten proximalen Nierentubulus.

Verh.Dtsch.Ges.Path. 53 (1969) 349

114. LAPP, H., KRÜGER, G.:

Vergleichende tubulometrische Untersuchungen an der vital und postmortal fixierten Rattenniere bei osmotischer Diurese.

Virchow's Arch. (Cell Pathol.) 7 (1971) 183-188

115. LASSRICH, A.:

Röntgendiagnostik des Megaureters.

Monatschr.Kinderheilk. 117 (1969) 293

116. LEESON, T.S., LEESON, C.R.:
Fine structural changes during development of the rat
ureter.
Anat.Rec. 148 (1964) 306
117. LEJEUNE, C.:
Body fluid regulation during fetal life relative
participation of the fetal kidney and the placenta.
Rev.Pediatr.Obstet.Gynecol. 12 (1976) 41
118. LeZOTTE, L.A., McGAFFEY, K.M., MOORE, E.W., JICK, H.:
The effects of Furosemide on renal concentration and
dilution.
Clin.Sci.31 (1966) 371-382
119. MALNIC, G., VIEIRA, F.L., ENOKIBARA, H.:
Effect of Furosemide on chloride and water excretion
in single nephrons of the kidney of the rat.
Nature, Lond. 208 (1965) 80-81
120. MANSON, A.D., YALOWITZ, Ph.A., RANDALL, R.V.,
GREENE, L.F.:
Dilatation of the urinary tract associated with
pituitary and nephrogenic diabetes insipidus.
J.Urol. 103 (1970) 327

121. MAREN, T.H., ELLISON, A.C.:

The teratological effect of certain thiadiazoles related to acetazolamide, with a note on sulfanilamide and thiazide diuretics.

John Hopkins Med.J. 130 (1972) 95

122. MARRIOT, F.H.C.:

Buffon's problem for non-random directions.

Biometrics 27 (1971) 233-235

- 122a. MEHTA, H.J.:

Development of the ureter.

In: BERGMANN, H.: The ureter, S.16,

New York (1967)

- 122b. MENG, K.:

Mikropunktionsuntersuchungen über die salidiuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid, Acetazolamid und Furosemid.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmok. 257 (1967) 355-371

123. MENG, K., O'DEA, K.:

Peritubular and intraluminal concentrations of diuretics effecting isotonic fluid absorption in kidney tubule.

Pharmacol. 9 (1973) 193-200

124. MESCHEDI, G., LÖHR, J., MÜHLENSTEDT, D.:
Kasuistik zum Problem der Diuretika-einnahme in der
Gravidität.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 43 (1983) 759-761
125. MEYER, P., MENARD, J., PAPANICOLAOU, N., ALEXANDRE, J.N.,
DEVAUX, C., MILLIEZ, P.:
Mechanism of renin release following Furosemide
diuresis in rabbit.
Am.J.Physiol. 215 (1968) 908-015
126. MININBERG, D.T., MONTOYA, F., OKADA, K., GALIOTO, F.,
PRESUTTI, R.:
Subcellular muscle studies in the Prune Belly
syndrome.
J.Urol. 109 (1973) 524-526
127. MULLEY, B.A., PARR, G.D., PAU, W.K., RYE, R.M.,
NOULD, J.J., SIDDLE, N.C.:
Placental transfer of Chlorthalidone and its
elimination in maternal milk.
Europ.J.Clin.Pharmacol. 13 (1978) 129-131
128. OLBING, H., BLAUFox, M.D., ASCHINBERG, L.C., SILKALNS, G.
I., BERNSTEIN, J., SPITZER, A., EDELMANN, C.M., Jr.:
Postnatal changes in renal glomerular blood flow
distribution in puppies.
J.Clin.Invest. 52 (1973) 2885

129. OLIVER, J., MscDOWELL, M., WELT, L.G., HOLLIDAY, M.A.,
HOLLANDER, W., WINTERS, R.W., WILLIAMS, T.E., SEGAR, W.E.:
The renal lesions of electrolyte imbalance. I. The
structural alternations in potassium-depleted rat.
J.Exp.Med. 106 (1957) 563
130. OSSWALD, H., HAWLINA, A., CLASEN, U., HEIDENREICH, O.:
Tissue levels of cyclic nucleotides in the rat kidney
after administration of Furosemide.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm. 299 (1977) 273
131. PECORARI, D., RAGNI, N., AUTERA, C.:
Effecti sul neonato della somministrazione die furo-
semide alle madre durante il travaglio die parto.
Ateneo Parmense 40 (1969) 89
132. PERKINS, J.G., PETERSON, A.B., RILEY, J.A.:
Renal and cardiac lesions in potassium deficiency due
to diarrhea.
Am.J.Med. 8 (1950) 115
133. PETERS, G., ROCH-RAMEL, F.:
In: Handbook of Experimental Pharmacology. Bd. 24,
Berlin 1969, 386-405
134. PETERSEN, D.S., FISH, L., CASS, A.S.:
Twins with congenital deficiency of abdominal
musculatures.
J.Urol. 107 (1972) 670

135. PFALLER, W.:

Structure function correlation on rat kidney.

Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 70 (1982) 1-106

136. PITTS, R.F., KRÜCK, F., COZANO, R., RAYLOR, D.W.,
HEIDENREICH, O., KESSLER, R.H.:

Studies on the mechanism of diuretic action of
Chlorothiazide.

J. Pharmacol. exp. Ther. 123, (1958) 89

137. POTTER, E.L.:

Development of the human glomerulus.

Arch. Pathol. Lab. Med. 80 (1965) 241-255

138. PUSCHETT, J.B., GOLDBERG, M.:

The acute effects of Furosemide on acid and
electrolyte excretion in man.

J. Lab. Clin. Med. 71 (1968) 666-677

139. RANDERATH, E., BOHLE, A.:

Morphologische Grundlagen akuter extrarenal bedingter
Nierenfunktionsstörungen.

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 65 (1959) 250

140. RAMSEY, E.W., MORRIN, P.A.F., BRUCE, A.W.:

Nephrogenic diabetes insipidus associated with massi-
ve hydronephrosis and bladder neck obstruction.

J. Urol. 111 (1974) 225

141. RECTOR,F.C., BRUNNER,F.P., SELDIN,D.W.:
Pitfalls in the use of micropuncture for the localization of diuretic action.
In: The Physiology of Diuretic Agents. Conf.Monogr.
Ann.NY Acad.Sci. 139 (1966) 400-407
142. RIES,W., DUBACH,U.C., BURCKHARDT,D., THEOBALD,W.,
VUILLARD,P., ZIMMERLI,M.:
Pharmacokinetic studies with Chlorthalidone
(Hygroton^R) in man.
Eur.J.Clin.Pharmacol. 12 (1977) 375-382
143. RITTINGER,M.:
Stereologie der Rattenniere.
In: PFALLER,W., RITTNER,M. FISCHER,W.M.: A concept
for stereological investigation of Rat Kidney.
Micros.Acta 35 (1979) 37-64
144. ROBILLARD,J.E., KULVINSKAS,C., SESSIONS,C.,
BURMEISTER,L., SMITH,F.G.,Jr.:
Maturational changes in the fetal glomerular
filtration rate.
Am.J.Obstet.Gynecol. 122 (1975) 601-606

145. ROBILLARD, J.E., SESSIONS, C., KENNEDY, R.L., HAMEL-
ROBILLARD, L., SMITH, F.G., Jr.:
Interrelationship between glomerular filtration rate
and renal transport of sodium and chloride during
fetal life.
Am.J.Obstet.Gynecol. 128 (1977) 727-734
146. ROSIWAL, A.:
Über geometrische Gesteinsanalysen.
Verh.K.K.geol.Reichsanst., Wien (1898) 143-175
147. RUANO-GIL, D., COCA-PAYERAS, A., TEJEDO-MATEU, A.:
Obstruction and normal recanalisation of the ureter
in the human embryo. Its relation to congenital
ureteric obstruction.
Eur.Urol. 1 (1975) 287-293
148. RUDOLPH, A.M., HEYMAN, M.A.:
Circulatory changes during growth in the fetal lamb.
Circ.Res. 26 (1970) 289-99
149. SALIKOV, S.A.:
Stereometrische Metallographie.
VEB - Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie
Leipzig, 1974

150. SCHUBERT,G.E. STAUDHAMMER,R., ROLLE,K., KNEISSLER,U.:
Tubular dimensions and juxtaglomerular granulation
index in rat kidney after unilateral obstruction of
the ureter.
Urol.Res. 3 (1975) 115-122
151. SCHÜTZ,E.:
Zur Frage der teratologischen Bedeutung erweiterter
Nierenbecken bei der Ratte.
In: SCHNIEDERS,B., STILLE,G., GROSDAN,P.(Hrsg.):
Embryotoxikologische Probleme in der Arzneimitrel-
forschung.
Dietrich Reimer Verlag, AMI-Berichte 1 (1978) 68-70
152. SCOTT,W.J., BUTCHER,R.E., KINDT,C.W., WILSON,J.G.:
Greater sensitivity of female than male rat embryos
to acetazolamide teratogenicity.
Teratology 6 (1972) 239
153. SEELY,J.F., DIRKS,J.H.:
Site of action of diuretic drugs.
Kidney Int. 11 (1977) 1-8
154. SELDIN,D.W., EKNOYAN,G., SUKI,W.N., RECTOR,F.C.,Jr.:
Localization of diuretic action from the pattern of
water and electrolyte excretion.
Ann. N Y Acad.Sci. 139 (1966) 328-343

155. SELDON,K., von KEYSERLING,D.G.:
Faserverlauf und Vorzugsrichtungen in der Area 17.
I. Elektronenmikroskopie.
Verh.Anat.Ges. 71 (1977) 963-968
156. SELLER,M.J.:
The effects of maternal overhydration on the rat
foetus.
Quart.J.Exp.Physiol. 48 (1963) 292-297
157. SERRANO,C.V., TALBERT,L.M., WELT,L.G.:
Potassium deficiency in the pregnant dog.
J.Clin.Invest. 43 (1964) 27-31
158. SHAND,S.J.:
A recording micrometer for geometrical rock analysis.
J.Geol. 24 (1916) 304-404
159. SHIMAMURA,T., KISSANE,J.M., GYÖRKEY,F.:
Experimental hydronephrosis.
Laboratory Investigation, 15 (1966) 629-640
160. SIBAI,B.M., ABDELLA,T.N., ANDERSON,D.G., DILTS,P.V.:
Plasma volume findings in pregnant women with mild
hypertension: Therapeutic considerations.
Am.J.Obstet.Gynecol. 145 (1983) 539

161. SIEGEL, S.R., FISHER, D.A.:
Ontogeny of the Renin-Angiotensin-Aldosterone-System
in the newborn lamb.
Pediatr.Res. 14 (1980) 99-102
162. SIEGEL, S., PARKHILL, T.:
The effects of Angiotensin II, Saralasin, and
Furosemide on inactive Renin in the fetal lamb.
Pediatr.Res. 14 (1980) 1353-1355
163. STEIN, W.W., HALBERSTADT, E., GERNER, R., RÖMER, E.:
Beeinflussung der fetalen Nierentätigkeit durch
Furosemid.
Arch.Gynäkol. 224 (1977) 114-115
164. STEIN, J., WEINBERG, S.R.:
A histologic study of the normal and dilated ureter.
J.Urol. 87 (1962) 33-38
165. STENGER, E.G.:
Zur Pharmakologie von Hygroton^R inem neuen Sali-
Diureticum.
Med.exp. 1 (1959) 300-304
166. STEPHENS, F.D.:
Idiopathic dilatations of the urinary tract.
J.Urol. 112 (1974) 819-822

167. STETSON, D.L., WADE, J.B., GIEBISCH, G.:
Morphologic alterations in the rat medullary
collecting duct following potassium depletion.
Kidney Intern. 17 (1980) 45-56
168. STEWART, E.L., WELT, L.G.:
Protection of the fetus in experimental potassium
depletion.
Am.J.Physiol. 200 (1961) 824-826
169. SUKI, W., RECTOR, F.C.Jr., SELDIN, D.W.:
The site of action of Furosemide and other sulfon-
amide diuretics in the dog.
J.Clin.Invest. 44 (1965) 1458-1469
170. SVENSON, O., McMAHON, H.E., JAKES, W.E., CAMPBELL, J.S.:
New concept of etiology of megaloureters.
New Engl.J.Med. 246 (1952) 41
171. TACCIUOLI, M., LOTTI, T., deMATTEIS, A., LAURENTI, C.:
Development of the smooth muscle of the ureter and
vesical trigone.
Eur.Urol. 1 (1975) 282-286
172. TERVILAE, L., VARTIAINEN, E.:
The effects and side effects of diuretics in the
prophylaxe of toxemia of pregnancy.
Acta Obstet.Gynecol.Scand. 50 (1971) 351-356

173. THOMASSON, B.H., ESTERLY, J.R., RAVITCH, M.M.:
Morphologic changes in the fetal rabbit kidney after
intrauterine ureteral ligation.
Invest.Urol. 8 (1970) 261-272
174. THOMSON, E.:
Quantitative microscopic analysis.
J.Geol. 38 (1930) 193-222
175. TRIMPER, C.E., LUMBERS, E.R.:
The renin angiotensin system in fetal lambs.
Pflügers Arch. 336 (1972) 1-10
176. TULLOCH, B.R., GIBSON, K., HARRIS, P.:
Distribution and properties of (Na - K) ATP-ase
in human postmortem kidney, and the effect of
diuretics.
Clin.Sci. 40 (1971) 4-5
177. ULLRICH, K.J.:
Analysis of renal function by microtechniques.
Proct. 23.Int.Congr.Physiol.Sci., Tokio 1965,
Excerpt.Med. Int.Congr.Series 87 (1965) 53-66
178. UNSWORTH, B., GROBSTEIN, C.:
Induction of kidney tubules in mouse metanephronic
mesenchym by various embryonic mesenchymal tissues.
Develop.Biol. 21 (1970) 547-556

179. VICKERS, T.H.:
Acetazolamide dysmelia in rats.
Brit.J.Exp.Pathol. 53 (1972) 5-21
180. von KÜGELEN, A., BRAUNGER, B.:
Quantitative Untersuchungen über Kapillaren und
Tubuli der Hundeniere.
Z.Zellforsch. 57 (1962) 766-808
181. WAGNER, P.K., PIPPIG, L., THOENES, W.:
Zur Histopathologie der Niere beim Pseudo-Bartter-
Syndrom durch chronischen Diuretikaabusus.
Klin.Wschr. 57 (1979) 135-142
182. WALDBAUM, R.S., MARSHALL, V.F.:
The Pune Belly syndrome: A diagnostic therapeutic
plan.
J.Urol. 103 (1970) 668-674
183. WELLER, C.G., ELLIOT, W., GUSMANN, A.R.:
Hereditary diabetes insipidus unusual urinary tract
changes.
J.Urol. 64 (1950) 716
184. WEIBEL, E.R.:
Stereological Methods Vol. 1 (1979)
Academic Press - London, New York, Toronto, Sidney,
San Francisco

185. WEIBEL, E.R.:
Stereological Methods, Vol. 2, (1980)
Academic Press - London, New York, Toronto, Sidney,
San Francisco
186. WEIBEL, E.R., ELIAS, H.:
Introduction to stereology and morphometry
In: WEIBEL, E.R., ELIAS, H. (Hrsg.): Quantitative
methods in morphology.
Springer Verlag (1967) 16
187. WICKSELL, S.D.:
The corpuscle problem I.
Biometrika 17 (1925) 84-99
188. WICKSELL, S.D.:
The corpuscle problem II.
Biometrika 18 (1925) 152-172
189. WIEDERHOLT, M., HANSEN, L., TEUSCHER, U.:
Characterization of distal tubular transport by
diuretics.
Kidney Intern. II (1977) 221
190. WIEDERHOLT, M., HIERHOLZER, K.:
Tubuläre und zelluläre Wirkungsmechanismen von
Diuretika. In: ROSENTHAL, J., KNAUF, H. (Hrsg.): Diure-
tika edition medizin.
Weinheim 1980, 29-37

191. WLADIMIROFF, J.W.:
Effect of Furosemide on fetal urine production.
Br.J.Obstet.Gynaecol. 82 (1975) 221-224
192. WOO, R., DUPONT, C., COLLINGE, J., ARANDA, J.V.:
Pharmacodynamic aspects of Furosemide in newborn
infants.
Clin.Res. 24 (1976) 654a
193. ZAMBONI, L., DeMARTINO, C.:
Embryogenesis of the human renal glomerulus.
Arch.Pathol.Lab.Med. 86 (1968) 279
194. WARNING, A., THOENES, W.:
Morphologische Untersuchungen zur Okklusion
und Wiedereröffnung proximaler Nierentubuli bei
kurzfristiger Ischämie.
Virchows Arch. Abt.B.Zellpath. 11 (1972) 310-325
195. MARSCHNER, J.:
Group experiments on the radioimmunological
malin determination.
Horm.Metab.Res. 6 (1974) 293
196. SEALEY, J.E., LARAGH, J.H.,:
Radioimmunoassay of plasma renin activity.
Semin.nucl.Med. 5 (1975) 189

Mittleres Geburtsgewicht (g)

	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	5,4	0,071	5,17	5,79
Gruppe I	10	5,32	0,151	4,49	6,00
Gruppe II	11	5,69	0,058	5,38	5,99
Gruppe III	11	5,35	0,141	4,64	6,14

$P_1 > 0,05$

Tabelle Nr.: 2

Gewicht nach 6 Wochen (g)

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	147,9	5,922	123	170
Gruppe I	10	144,2	5,876	120	170
Gruppe II	11	148,4	4,2	120	170
Gruppe III	11	156,2	3,57	141	180

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	131,9	2,0	121	142
Gruppe I	10	124,9	2,036	111	132
Gruppe II	11	122,8	2,72	105	135
Gruppe III	11	126	3,72	108	149

$P_1 > 0,05$

$P_2 < 0,01$

$P_3 > 0,05$

Volumen linke Niere (ml)

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	0,931	0,029	0,8	1,06
Gruppe I	10	0,902	0,046	0,66	1,14
Gruppe II	11	0,876	0,035	0,58	1,01
Gruppe III	11	0,923	0,026	0,72	1,05

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	0,844	0,023	0,73	0,95
Gruppe I	10	0,945	0,037	0,8	1,2
Gruppe II	11	0,766	0,027	0,63	0,92
Gruppe III	11	0,79	0,025	0,68	0,98

$P_1 < 0,05$

$P_2 < 0,01$

$P_3 < 0,05$

Tabelle Nr.: 4

Rechte Ureterlänge

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	3,66	0,043	3,52	3,97
Gruppe I	10	3,60	0,051	3,33	3,78
Gruppe II	11	3,64	0,11	2,87	4,29
Gruppe III	11	3,84	0,082	3,3	4,14

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	3,55	0,097	3,14	4,05
Gruppe I	10	3,89	0,085	3,62	4,30
Gruppe II	11	3,84	0,072	4,18	3,50
Gruppe III	11	3,98	0,09	3,61	4,53

$P_1 < 0,01$

$P_2 < 0,05$

$P_3 > 0,05$

Linke Ureterlänge

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	3,489	0,135	2,64	4,0
Gruppe I	10	3,509	0,238	2,88	5,52
Gruppe II	11	3,242	0,112	2,56	3,91
Gruppe III	11	3,557	0,096	3,11	4,03

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	3,353	0,103	2,75	3,92
Gruppe I	10	3,497	0,078	3,03	3,85
Gruppe II	11	3,575	0,044	3,38	3,79
Gruppe III	11	3,702	0,08	3,34	4,25

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 6

Glomerulus-Anschnittsfläche
Aussengrenze; rechts [µm²]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	5799	132,8	5379	6585
Gruppe I	10	4785	195,7	4102	5981
Gruppe II	11	5533	168,4	4448	6386
Gruppe III	11	5812	117	5204	6605

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	5316	225,1	4050	6254
Gruppe I	10	5493	215,6	4323	6795
Gruppe II	11	5007	112,6	4502	5501
Gruppe III	11	5354	131,6	4878	6290

$P_1 < 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 < 0,01$

Glomerulus-Perimeter [μm]
 Aussengrenze; rechts

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	295	10,6	266	360
Gruppe I	10	254,9	4,5	238	284
Gruppe II	11	275,3	3,82	249	297
Gruppe III	11	285,8	2,1	276	302

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	278,4	8,2	243	316
Gruppe I	10	280,1	6,8	239	312
Gruppe II	11	271,9	4,7	250	303
Gruppe III	11	276,4	5,1	258	322

$P_1 < 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 < 0,01$

Tabelle Nr.: 8

Glomerulus-Anschnittsfläche [μm^2]
Innengrenze; rechts

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	3759	143,6	3089	4390
Gruppe I	10	3660	133,8	3176	4439
Gruppe II	11	3865	160,7	3044	4995
Gruppe III	11	4061	88,0	3555	4462

weiblich	m	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	3544	188,2	2385	4360
Gruppe I	10	3920	151,4	3215	4561
Gruppe II	11	3401	102,5	2980	4127
Gruppe III	11	3666	100,6	3155	4196

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 < 0,05$

Tabelle Nr.: 9

Glomerulus-Perimeter
Innengrenze; rechts

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	265,2	7,1	239,1	295
Gruppe I	10	232,3	5,04	211,2	260,7
Gruppe II	11	246,6	4,7	216,4	264,7
Gruppe III	11	255,1	4,8	233,1	280,2

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	247,6	6,8	210,4	280,5
Gruppe I	10	257,9	7,5	213,3	292,3
Gruppe II	11	253,4	4,5	234,7	288,4
Gruppe III	11	241,7	6,4	220,6	291,8

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 < 0,01$

Tabelle Nr.: 10

Glomerulus-Anschnittsfläche [μm^2]
Aussengrenze; links

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	5875	145,7	5376	6798
Gruppe I	10	4707	203,1	4022	5998
Gruppe II	11	5600	80,4	4918	5886
Gruppe III	11	5749	100,3	5302	6388

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	5135	240	3844	6012
Gruppe I	10	5200	114,1	4480	5725
Gruppe II	11	4995	164,9	4172	6213
Gruppe III	11	5265	149,9	4618	6135

$P_1 < 0,01$

$P_2 < 0,01$

$P_3 < 0,01$

Tabelle Nr.: 11

Glomerulus-Perimeter
Aussengrenze; links [µm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	298,3	10,9	265	370
Gruppe I	10	257,4	6,0	241	300
Gruppe II	11	276,8	3,0	254	288
Gruppe III	11	283	2,6	272	301

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	279,7	12,6	231	345
Gruppe I	10	269,2	3,2	249	284
Gruppe II	11	263,8	4,6	242	300
Gruppe III	11	273,5	6,9	249	319

$P_1 < 0,01$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 12

Glomerulus-Anschinttsfläche [μm^2]
Innengrenze; links

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	3675	138,5	2878	4249
Gruppe I	10	3593	148,4	3111	4414
Gruppe II	11	3888	93,8	3353	4408
Gruppe III	11	3875	103,4	3340	4390

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	3427	153,3	2602	4290
Gruppe I	10	3796	89,6	3258	4227
Gruppe II	11	3418	101,4	2948	4054
Gruppe III	11	3471	111,8	3092	4247

$P_1 > 0,05$

$P_2 < 0,01$

$P_3 < 0,05$

Glomerulus-Perimeter
Innengrenze; links

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	267,5	6,5	230,1	298,1
Gruppe I	10	227,4	4,3	210,5	255,4
Gruppe II	11	241,8	4,3	223,5	272,8
Gruppe III	11	249,2	3,3	230,6	262,9

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	249,1	8,6	210,2	287,5
Gruppe I	10	251	5,6	231,2	285,7
Gruppe II	11	250,3	3,6	227,7	263,1
Gruppe III	11	237,9	5,5	218,2	265,2

$P_1 < 0,01$

$P_2 > 0,05$

$P_3 < 0,01$

Tabelle Nr.: 14

Proximaler Tubulus rechts
Anschnittsfläche [μm^2]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	2054	58,4	1723	2264
Gruppe I	10	2207	52,6	1886	2463
Gruppe II	11	2296	61,6	1902	2569
Gruppe III	11	2273	87,9	1870	2928

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	1962	51,5	1730	2253
Gruppe I	10	2090	90,9	1708	2724
Gruppe II	11	2264	60,8	1937	2473
Gruppe III	11	2243	47,9	2016	2478

$P_1 < 0,01$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Proximaler Tubulus rechts - Perimeter [μm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	182,6	4,2	156	196
Gruppe I	10	198,0	3,3	180	211
Gruppe II	11	199,8	3,7	180	229
Gruppe III	11	195,7	4,8	174	228

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	182,3	2,02	174	191
Gruppe I	10	194,4	4,81	166	224
Gruppe II	11	199,8	3,7	180	229
Gruppe III	11	195,7	4,8	174	228

$P_1 < 0,01$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 16

Proximaler Tubulus rechts			Kernzahl Ansnittsfläche $\times 10^{-3} \left[\frac{1}{\mu m^2} \right]$	
männlich	n	Mean	S.E.M.	Min. Max.
Kontrolle	9	4,127	0,119	3,601 4,602
Gruppe I	10	4,874	0,181	4,058 5,804
Gruppe II	11	4,451	0,169	3,647 5,736
Gruppe III	11	4,120	0,106	3,581 4,824

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	4,575	0,151	4,203	5,528
Gruppe I	10	5,106	0,245	3,554	6,140
Gruppe II	11	4,547	1,732	3,763	5,595
Gruppe III	11	4,120	1,058	3,581	4,824

$P_1 < 0,01$

$P_2 < 0,05$

$P_3 > 0,05$

Proximaler Tubulus - links -
Anschnittsfläche [μm^2]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	2007	96,2	1455	2471
Gruppe I	10	2272	75,8	1878	2682
Gruppe II	11	2296	108,4	1740	2707
Gruppe III	11	2184	50,7	1915	2500

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	1948	62,1	1694	2200
Gruppe I	10	2154	75,9	1891	2544
Gruppe II	11	2268	72,3	1812	2611
Gruppe III	11	2107	72,5	1740	2518

$P_1 < 0,01$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 18

Proximaler Tubulus - links - Perimeter [μm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	177,6	6,07	138	201
Gruppe I	10	201	3,63	184	218
Gruppe II	11	198,4	5,54	170	231
Gruppe III	11	190,3	2,72	174	206

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	183,1	2,87	169	194
Gruppe I	10	198,4	3,54	182	215
Gruppe II	11	204,5	4,43	181	229
Gruppe III	11	191,6	4,20	169	219

$P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$

Proximaler Tubulus - links - Kernzahl
Anschrittsfläche $\times 10^{-3} \left[\frac{1}{\mu m^2} \right]$

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	4,24	0,159	3,653	5,23
Gruppe I	10	4,842	0,152	4,256	5,761
Gruppe II	11	4,244	0,219	3,406	5,759
Gruppe III	11	4,337	0,122	3,83	5,243

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	4,499	0,153	4,06	5,59
Gruppe I	10	5,085	0,231	4,142	6,145
Gruppe II	11	4,634	0,147	3,891	5,54
Gruppe III	11	4,616	0,135	3,842	5,232

$P_{1,1} < 0,01$

$P_2 < 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 20

Distaler Tubulus - rechts - Anschnittsfläche - [μm^2]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	1612	21,5	1547	1727
Gruppe I	10	1639	70,1	1314	2031
Gruppe II	11	1646	63,1	1320	1973
Gruppe III	11	1609	54,3	1337	1952

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	1546	102,5	1226	2279
Gruppe I	10	1638	37,16	1459	1815
Gruppe II	11	1642	50,3	1332	1823
Gruppe III	11	1614	49,7	1253	1864

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Distaler Tubulus rechts - Perimeter - [μm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	163,3	2,78	154	175
Gruppe I	10	169	4,50	146	192
Gruppe II	11	163,5	3,71	141	181
Gruppe III	11	164,7	4,06	145	191

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	161	4,92	139	193
Gruppe I	10	168	2,15	158	177
Gruppe II	11	173,8	4,66	147	194
Gruppe III	11	163,6	3,18	142	175

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 22

Distaler Tubulus rechts $\frac{\text{Kernzahl}}{\text{Anschnittsfläche}} \times 10^{-3} \left[\frac{1}{\mu\text{m}^2} \right]$

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	6,393	0,227	5,379	7,259
Gruppe I	10	7,84	0,305	6,017	9,192
Gruppe II	11	7,379	0,428	5,307	9,979
Gruppe III	11	6,968	0,146	6,036	7,776

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	6,558	0,337	4,357	7,696
Gruppe I	10	8,203	0,224	6,927	9,298
Gruppe II	11	7,258	0,219	6,16	8,3
Gruppe III	11	6,934	0,234	5,172	8,308

$P_1 < 0,01$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Distaler Tubulus links - Anschnittsfläche - [μm^2]					
männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	1556	39,67	1303	1709
Gruppe I	10	1612	42,94	1379	1838
Gruppe II	11	1601	40,49	1355	1818
Gruppe III	11	1645	61,9	1431	2047

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	1514	85,1	1128	1942
Gruppe I	10	1638	37,25	1517	1874
Gruppe II	11	1692	40,58	1479	1920
Gruppe III	11	1546	52,85	1233	1753

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 24

Distaler Tubulus links - Perimeter - [μm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	157	2,72	138	165
Gruppe I	10	169,3	3,96	153	199
Gruppe II	11	163,4	2,72	153	185
Gruppe III	11	167,6	4,1	151	191

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	162,1	4,28	139	180
Gruppe I	10	166,2	3,59	151	187
Gruppe II	11	173,5	2,8	153	185
Gruppe III	11	162	3,38	141	176

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 25

Distaler Tubulus links - Kernzahl
Ansnittsfläche x 10⁻³ $\left[\frac{1}{\mu\text{m}^2} \right]$

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	6,481	0,134	5,768	6,969
Gruppe I	10	8,217	0,411	6,301	10,91
Gruppe II	11	7,138	0,355	5,799	8,96
Gruppe III	11	7,122	0,228	5,897	8,735

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	6,486	0,379	4,305	7,927
Gruppe I	10	7,853	0,273	6,473	9,202
Gruppe II	11	7,151	0,260	5,208	8,411
Gruppe III	11	7,215	0,243	5,233	8,483

P₁ < 0,01

P₂ > 0,05

P₃ > 0,05

Tabelle Nr.: 26

Sammelröhre rechts - Anschnittsfläche - [μm^2]					
männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	2872	71,67	2522	3161
Gruppe I	10	2677	100,53	1986	3032
Gruppe II	11	2739	219,9	1845	4061
Gruppe III	11	2835	75,68	2565	3304

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	2606	162,8	2032	3576
Gruppe I	10	2711	94,33	2265	3058
Gruppe II	11	2738	125,3	1883	3225
Gruppe III	11	2716	70,25	2374	3208

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Sammelröhre rechts - Perimeter - [μm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	256,8	8,72	219	298
Gruppe I	10	235,6	6,82	191	259
Gruppe II	11	261,6	11,8	198	329
Gruppe III	11	242,4	4,76	221	265

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	234,6	8,21	201	279
Gruppe I	10	241,9	6,88	210	270
Gruppe II	11	235,5	9,3	178	283
Gruppe III	11	238,5	5,86	211	279

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 28

Sammelröhre rechts - $\frac{\text{Kernzahl}}{\text{Anschnittsfläche}} \times 10^{-3} \left[\frac{1}{\mu\text{m}^2} \right]$

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	6,915	0,151	5,878	7,317
Gruppe I	10	7,098	0,206	6,381	8,215
Gruppe II	11	7,563	0,531	5,338	11,12
Gruppe III	11	6,81	0,208	5,968	8,118

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	7,494	0,345	5,612	9,112
Gruppe I	10	7,506	0,423	5,814	10,14
Gruppe II	11	6,884	0,194	5,825	7,942
Gruppe III	11	7,309	1,977	5,963	8,041

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Sammelröhre links - Anschnittsfläche [µm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	2652	96,53	2190	3005
Gruppe I	10	2856	95,22	2453	3331
Gruppe II	11	2459	184,28	1600	3842
Gruppe III	11	2898	67,48	2595	3346

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	2948	194,53	2052	4023
Gruppe I	10	2643	153,8	1971	3499
Gruppe II	11	2645	58,92	2374	2888
Gruppe III	11	2842	89,4	2408	3427

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 30

Sammelröhre links - Perimeter - [μm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	237,8	5,54	216	268
Gruppe I	10	247,2	6,86	216	280
Gruppe II	11	238	7,7	209	292
Gruppe III	11	246,9	5,08	220	272

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	257,6	14,31	196	328
Gruppe I	10	238,3	7,87	206	271
Gruppe II	11	229,8	6,41	200	277
Gruppe III	11	238,5	5,97	212	275

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Sammelröhre links - $\frac{\text{Kernzahl}}{\text{Anschnittsfläche}} \times 10^{-3} \left[\frac{1}{\mu\text{m}^2} \right]$

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	7,31	0,225	6,399	8,632
Gruppe I	10	6,845	0,202	5,883	7,965
Gruppe II	11	8,459	0,909	5,614	14,48
Gruppe III	11	6,743	0,152	5,979	7,503

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	6,885	0,080	6,646	7,310
Gruppe I	10	7,487	0,285	6,384	9,300
Gruppe II	11	6,878	0,199	6,053	7,677
Gruppe III	11	7,076	0,136	6,256	7,479

 $P_1 > 0,05$
 $P_2 > 0,05$
 $P_3 < 0,05$

Rechter Ureter 2/9. Mittlerer Gesamtradius R [μm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	177,5	12,28	108,2	227,9
Gruppe I	10	270,3	35,54	129,9	453,3
Gruppe II	11	283,1	35,67	121,6	496,6
Gruppe III	11	298,9	28,26	128,6	417,6

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	203,9	19,59	140,7	320,9
Gruppe I	10	229,9	25,89	131,8	397,3
Gruppe II	11	239,8	29,61	135,6	463,5
Gruppe III	11	244,0	25,32	127,3	371,8

$P_1 < 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Rechter Ureter 2/9.

Rel. Anteil der Muscularis an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	12,03	0,714	8,8	15,39
Gruppe I	10	13,91	2,65	4,82	31,07
Gruppe II	11	9,339	1,41	4,31	17,87
Gruppe III	11	9,147	1,24	3,61	16,28

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	11,16	0,68	7,93	14,92
Gruppe I	10	13,02	2,04	6,38	24,35
Gruppe II	11	12,38	1,5	2,43	20,58
Gruppe III	11	12,42	1,77	5,14	20,8

 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$

Rechter Ureter 2/9.
Rel. Anteil der Submucosa an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	12,47	1,51	4,21	17,49
Gruppe I	10	7,086	1,24	2,77	14,99
Gruppe II	11	7,037	0,88	3,03	12,19
Gruppe III	11	6,915	0,926	2,85	11,81

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	11,19	2,58	6,23	30,84
Gruppe I	10	8,202	1,088	3,09	14,34
Gruppe II	11	8,913	1,36	3,81	19,31
Gruppe III	11	8,312	0,927	4,57	14,08

$P_1 < 0,01$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Rechter Ureter 2/9.
Rel. Anteil des Urothels an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		12,59	1,911	3,4	22,25
Gruppe I		12,91	3,67	4,08	41,87
Gruppe II		9,771	2,285	2,45	26,12
Gruppe III		7,18	1,421	2,71	14,28

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		10,93	1,356	6,24	16,12
Gruppe I		12,86	1,986	5,34	22,61
Gruppe II		13,09	1,766	2,34	20,5
Gruppe III		12,12	1,998	4,62	21,42

 $P_1 > 0,05$
 $P_2 > 0,05$
 $P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 36

Rechter Ureter 2/9. $\frac{\text{Absolute Kernzahl}}{\text{Muscularisfläche}} \times 10^{-2} \left[\frac{1}{\mu\text{m}^2} \right]$

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		1,057	0,07	0,58	1,25
Gruppe I		1,174	0,101	0,85	1,88
Gruppe II		1,159	0,061	0,92	1,46
Gruppe III		1,077	0,059	0,78	1,41

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		1,35	0,105	1,0	2,11
Gruppe I		1,148	0,08	0,84	1,69
Gruppe II		1,267	0,076	0,92	1,73
Gruppe III		1,265	0,101	0,83	1,91

$P_1 > 0,05$

$P_2 < 0,05$

$P_3 > 0,05$

Linker Ureter 2/9. Mittlerer Gesamtradius R [μm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		187,1	18,137	126,1	271,2
Gruppe I		285,5	28,92	150,9	427,8
Gruppe II		222,7	25,83	124,8	387,1
Gruppe III		268,6	26,97	139,4	420,2

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		199,3	19,2	127,2	304,3
Gruppe I		264,6	28,72	143,9	402,3
Gruppe II		229,9	19,76	131,1	331,0
Gruppe III		246,8	20,99	128,6	351,4

$P_1 < 0,01$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 38

Linker Ureter 2/9.
Rel. Anteil der Muscularis an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		11,93	1,083	7,12	19,27
Gruppe I		11,03	1,173	6,06	17,34
Gruppe II		10,79	1,064	5,16	15,82
Gruppe III		9,586	1,067	4,57	14,34

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		11,45	1,431	5,75	18,28
Gruppe I		12,02	1,791	3,73	23,38
Gruppe II		12,24	1,44	5,26	21,45
Gruppe III		10,87	1,103	5,28	16,05

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Linker Ureter 2/9.
Rel. Anteil der Submucosa an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		12,80	1,721	5,68	23,61
Gruppe I		6,741	0,659	3,8	10,23
Gruppe II		10,44	1,36	5,3	19,14
Gruppe III		10,57	1,375	3,27	16,14

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		10,88	1,354	4,32	16,54
Gruppe I		8,869	1,121	4,57	14,88
Gruppe II		8,975	1,182	2,66	15,1
Gruppe III		8,715	1,439	2,33	17,91

$P_1 < 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 40

Linker Ureter 2/9.
Rel. Anteil des Urothels an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		14,39	1,954	5,42	23,43
Gruppe I		10,73	1,539	5,1	19,1
Gruppe II		12,94	1,912	4,41	23,18
Gruppe III		10,57	1,375	3,27	16,14

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		12,82	1,893	4,37	22,52
Gruppe I		12,73	2,36	3,11	26,56
Gruppe II		11,87	1,957	5,07	26,95
Gruppe III		10,03	1,348	4,36	19,36

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Linker Ureter 2/9. $\frac{\text{Absolute Kernzahl}}{\text{Muscularisfläche}} \times 10^{-2} \left[\frac{1}{\mu\text{m}^2} \right]$

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		1,353	0,087	1,06	1,85
Gruppe I		1,265	0,086	0,71	1,69
Gruppe II		1,325	0,114	0,79	1,88
Gruppe III		1,215	0,063	0,87	1,57

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		1,087	0,103	0,76	1,54
Gruppe I		1,221	0,086	0,82	1,82
Gruppe II		1,224	0,078	0,78	1,62
Gruppe III		1,268	0,071	0,88	1,66

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 42

Rechter Ureter 5/9. Mittlerer Gesamtradius R [μm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		157,3	8,487	127,3	205
Gruppe I		158,5	6,543	120,3	180,8
Gruppe II		189,9	22,48	117,2	336,1
Gruppe III		159,1	9,862	122,9	207,5

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		149,4	10,357	107	206,3
Gruppe I		161,2	14,45	116,5	272,5
Gruppe II		135,1	7,72	101,9	185,9
Gruppe III		178,0	14,958	101,9	244,7

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 < 0,05$

Rechter Ureter 5/9.
Rel. Anteil der Muscularis an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		18,04	1,403	12,0	23,09
Gruppe I		18,16	1,177	13,06	26,15
Gruppe II		13,62	1,743	6,26	22,78
Gruppe III		17,1	1,106	10,85	21,63

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		16,56	1,661	7,07	23,69
Gruppe I		16,3	1,998	8,3	28,37
Gruppe II		21,79	1,229	15,29	29,58
Gruppe III		14,97	1,804	6,31	28,74

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 < 0,05$

Tabelle Nr.: 44

Rechter Ureter 5/9.
Rel. Anteil der Submucosa an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		11,7	1,668	5,26	21,51
Gruppe I		9,873	1,259	4,41	18,38
Gruppe II		7,98	0,921	3,5	13,97
Gruppe III		11,5	1,227	4,45	16,83

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		10,79	1,125	6,15	16,18
Gruppe I		9,55	0,822	4,75	12,49
Gruppe II		10,98	0,629	9,03	16,29
Gruppe III		10,95	1,108	5,35	15,69

$P_1 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_3 > 0,05$
--------------	--------------	--------------

Rechter Ureter 5/9.
Rel. Anteil des Urothels an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		17,01	2,122	8,49	25,96
Gruppe I		17,84	1,949	9,09	27,56
Gruppe II		10,0	1,691	4,42	24,78
Gruppe III		14,66	2,044	6,7	27,25

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		15,18	2,159	6,03	27,17
Gruppe I		14,41	1,704	4,51	20,21
Gruppe II		17,84	1,983	9,43	30,7
Gruppe III		12,44	1,69	6,02	24,86

$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,05$

Rechter Ureter 5/9. $\frac{\text{Absolute Kernzahl}}{\text{Muscularisfläche}} \times 10^{-2} \left[\frac{1}{\mu\text{m}^2} \right]$

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		1,298	0,085	0,94	1,62
Gruppe I		1,341	0,089	1,01	1,92
Gruppe II		1,355	0,132	0,88	2,49
Gruppe III		1,189	0,058	0,8	1,45

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle		1,379	0,082	1,01	1,78
Gruppe I		1,292	0,068	1,08	1,65
Gruppe II		1,438	0,106	0,98	2,01
Gruppe III		1,325	0,065	0,97	1,68

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Linker Ureter 5/9. Mittlerer Gesamtradius R [µm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	141,5	7,7	107,6	182,1
Gruppe I	10	178,8	8,121	134,3	215,2
Gruppe II	11	156,4	14,75	103,1	255,9
Gruppe III	11	162,5	11,06	113,3	240,6

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	151,5	7,57	112	184,6
Gruppe I	10	149,7	8,28	110,1	199,9
Gruppe II	11	149,2	6,29	121	187,2
Gruppe III	11	160,5	10,17	124,1	219,0

P₁ > 0,05

P₂ > 0,05

P₃ > 0,05

Tabelle Nr.: 48

Linker Ureter 5/9.
Rel. Anteil der Muscularis an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	16,41	1,58	9,26	22,94
Gruppe I	10	19,87	2,306	13,77	32,88
Gruppe II	11	16,38	1,885	4,65	25,63
Gruppe III	11	15,19	1,859	6,12	27,04

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	16,6	1,176	11,82	22,31
Gruppe I	10	18,33	2,495	10,19	31,61
Gruppe II	11	19,19	1,321	9,75	22,75
Gruppe III	11	18,49	1,824	8,22	28,41

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Linker Ureter 5/9.
Rel. Anteil der Submucosa an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	12,09	1,22	7,42	19,21
Gruppe I	10	8,37	0,942	5,87	15,41
Gruppe II	11	10,11	1,156	4,36	15,08
Gruppe III	11	11,46	0,862	6,87	15,07

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	9,574	1,093	5,26	15,27
Gruppe I	10	10,49	0,526	8,29	13,32
Gruppe II	11	9,167	0,918	2,83	14,27
Gruppe III	11	10,8	1,38	4,31	20,75

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 50

Linker Ureter 5/9.
Rel. Anteil des Urothels an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	12,49	1,799	6,97	22,15
Gruppe I	10	14,52	1,611	7,8	22,79
Gruppe II	11	16,13	2,419	3,95	26,6
Gruppe III	11	12,36	1,655	5,03	21,45

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	14,81	1,469	7,56	21,53
Gruppe I	10	15,33	2,003	5,85	27,89
Gruppe II	11	14,44	1,616	5,51	22,03
Gruppe III	11	14,77	2,222	5,45	27,54

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Linker Ureter 5/9. $\frac{\text{Absolute Kernzahl}}{\text{Muscularisfläche}} \times 10^{-2} \left[\frac{1}{\mu\text{m}^2} \right]$

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	1,377	0,092	0,88	1,82
Gruppe I	10	1,285	0,046	1,05	1,49
Gruppe II	11	1,365	0,042	1,13	1,61
Gruppe III	11	1,268	0,096	0,82	1,9

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	1,13	0,055	0,95	1,51
Gruppe I	10	1,352	0,075	1,12	1,86
Gruppe II	11	1,352	0,091	0,96	1,99
Gruppe III	11	1,448	0,111	1,00	2,26

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 52

Rechter Ureter 8/9. Mittlerer Gesamtradius R [μm]

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	146,1	7,73	119	174,4
Gruppe I	10	163	9,65	121	219
Gruppe II	11	185,7	29,8	124,8	460,9
Gruppe III	11	172,2	18,19	114	309,4

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	152,7	6,05	126,7	187,2
Gruppe I	10	152,2	5,69	125,4	179,5
Gruppe II	11	144,2	8,213	110,1	185,9
Gruppe III	11	174,7	13,999	128	264,8

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Rechter Ureter 8/9.
Rel. Anteil der Muscularis an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	20,76	1,602	14,5	27,44
Gruppe I	10	20,49	1,474	11,89	26,3
Gruppe II	11	15,33	1,657	5,89	22,49
Gruppe III	11	18,11	1,488	7,37	24,35

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	16,63	1,439	7,61	23,58
Gruppe I	10	19,45	1,395	12,76	26,19
Gruppe II	11	21,65	0,945	18,93	29,48
Gruppe III	11	17,38	2,09	5,95	25,25

$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,01$

Rechter Ureter 8/9.
Rel. Anteil der Submucosa an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	11,57	0,947	7,3	15,37
Gruppe I	10	9,027	0,839	5,32	13,97
Gruppe II	11	7,827	0,962	2,94	11,33
Gruppe III	11	10,96	0,952	4,66	14,65

- 176 -

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	10,13	0,865	5,39	13,26
Gruppe I	10	10,58	0,655	6,88	13,83
Gruppe II	11	11,93	1,142	5,8	17,62
Gruppe III	11	10,05	1,084	4,2	16,06

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 < 0,05$

Rechter Ureter 8/9.
Rel. Anteil des Urothels an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	19,49	1,95	9,13	27,81
Gruppe I	10	17,56	1,862	6,59	25,95
Gruppe II	11	14,76	2,122	4,07	22,23
Gruppe III	11	18,54	2,614	4,32	27,7

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	17,21	2,482	5,83	28,04
Gruppe I	10	18,79	1,238	11,84	24,86
Gruppe II	11	21,30	2,203	11,47	34,91
Gruppe III	11	16,84	2,465	3,76	28,01

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 56

Rechter Ureter 8/9. $\frac{\text{Absolute Kernzahl}}{\text{Muscularisfläche}} \times 10^{-2} \left[\frac{1}{\mu\text{m}^2} \right]$

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	1,266	0,08	0,86	1,62
Gruppe I	10	1,37	0,059	1,14	1,69
Gruppe II	11	1,248	0,124	0,7	2,19
Gruppe III	11	1,222	0,1	0,71	1,81

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	1,306	0,084	0,99	1,79
Gruppe I	10	1,227	0,069	0,8	1,57
Gruppe II	11	1,428	0,1	1,05	2,07
Gruppe III	11	1,289	0,076	0,89	1,79

$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$

Linker Ureter 8/9.
Mittlerer Gesamtradius R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	143	6,86	114,6	169,3
Gruppe I	10	181,4	7,397	150,9	233
Gruppe II	11	156,1	11,673	103,8	231,7
Gruppe III	11	161,2	9,407	118,4	225,4

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	153,8	10,57	96,1	196,1
Gruppe I	10	155,4	6,849	115,2	187,2
Gruppe II	11	168,0	9,265	124,1	215,2
Gruppe III	11	179,8	19,146	116,5	322,1

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Linker Ureter 8/9.
Rel. Anteil der Muscularis an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	19,73	1,345	12,52	25,73
Gruppe I	10	21,6	1,797	11,58	29,39
Gruppe II	11	18,42	1,698	7,9	25,47
Gruppe III	11	17,09	1,356	7,52	22,95

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	18,40	1,327	11,00	23,75
Gruppe I	10	21,04	1,893	8,45	28,36
Gruppe II	11	14,85	1,162	11,16	21,36
Gruppe III	11	19,66	2,281	6,49	29,75

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Linker Ureter 8/9.
Rel. Anteil der Submucosa an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	12,28	0,859	9,18	16,97
Gruppe I	10	7,888	0,713	4,07	11,54
Gruppe II	11	9,481	1,045	2,8	13,28
Gruppe III	11	9,595	0,967	5,18	14,72

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	10,57	1,244	6,62	17,52
Gruppe I	10	10,67	0,839	7,19	13,71
Gruppe II	11	10,14	0,992	5,04	14,51
Gruppe III	11	9,279	1,107	3,87	16,54

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

Tabelle Nr.: 60

Linker Ureter 8/9.
Rel. Anteil des Urothels an R

männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	20,92	2,01	9,27	28,52
Gruppe I	10	16,99	1,184	6,9	19,87
Gruppe II	11	18,59	2,21	7,63	28,16
Gruppe III	11	18,68	1,796	6,74	25,72

weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	20,35	1,489	12,67	26,93
Gruppe I	10	16,84	1,779	5,97	24,54
Gruppe II	11	15,8	1,578	8,78	25,25
Gruppe III	11	16,06	2,24	4,27	28,22

$P_1 > 0,05$

$P_2 > 0,05$

$P_3 > 0,05$

		Linker Ureter 8/9.			
		Absolute Kernzahl Muscularisfläche		$\times 10^{-2} \left[\frac{1}{\mu m^2} \right]$	
männlich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	1,254	0,069	1,04	1,6
Gruppe I	10	1,186	0,083	0,83	1,7
Gruppe II	11	1,284	0,038	1,14	1,52
Gruppe III	11	1,273	0,092	0,88	1,74

		Absolute Kernzahl Muscularisfläche		$\times 10^{-2} \left[\frac{1}{\mu m^2} \right]$	
weiblich	n	Mean	S.E.M.	Min.	Max.
Kontrolle	9	1,191	0,056	0,89	1,35
Gruppe I	10	1,31	0,117	0,91	2,17
Gruppe II	11	1,399	0,06	0,91	1,56
Gruppe III	11	1,424	0,049	1,24	1,72

$P_1 > 0,05$
 $P_2 > 0,05$
 $P_3 > 0,05$

Tabelle 62: Renin (ng/ml Plasma/h), Jungtiere, 6 Wochen postpartal

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	8	0,744	0,219	0,22	1,73
I	12	0,545	0,07	0,27	0,86
II	12	0,613	0,10	0,21	1,52
III	21	1,549	0,25	0,26	4,53

Mikropunktionsergebnisse

Tabelle 63: Na^+ -Konzentration im Plasma ($\text{mmol} \times \text{l}^{-1}$)

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	145	2,96	135	152
I	5	134,8	2,94	125	143
II	5	137	1,44	131,5	140
III	5	145	1,05	143	148

Tabelle 64: K^+ -Konzentration im Plasma ($\text{mmol} \times \text{l}^{-1}$)

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	3,25	0,157	2,96	3,84
I	5	3,97	0,307	3,29	5,0
II	5	3,77	0,301	2,94	4,79
III	5	3,45	0,121	3,03	3,75

Tabelle 65: Glomeruläre Filtrationsrate ($\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$)

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	3,97	0,207	3,41	4,61
I	5	3,91	0,453	3,008	5,55
II	5	4,10	0,636	2,406	5,68
III	5	3,94	0,567	2,43	5,88

Tabelle 66: Singuläre glomeruläre Filtrationsrate, endproximaler Tubulus (nl/min)

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	37,124	3,537	25,66	47,05
I	5	28,125	2,217	20,81	33,47
II	5	23,81	4,065	14,61	32,00
III	5	45,26	4,690	32,53	56,05

Tabelle 67: Singuläre glomeruläre Filtrationsrate, fröhdistaler Tubulus (nl/min)

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	44,59	7,668	28,02	54,59
I	5	30,828	7,267	19,62	59,3
II	5	19,71	3,007	13,01	27,47
III	5	50,6	15,594	26,31	112,09

Tabelle 68: Harnflußrate im endproximalen Tubulus (nl/min)

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	22,76	4,963	18,57	46,77
I	5	21,37	2,953	12,52	28,95
II	5	18,231	3,253	11,125	29,18
III	5	24,99	2,472	19,28	32,27

Tabelle 69: Harnflußrate im fröhdistalen Tubulus (nl/min)

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	17,22	4,108	6,19	29,43
I	5	14,11	2,408	9,346	20,75
II	5	8,80	1,245	5,05	12,01
III	5	18,094	4,557	9,61	35,44

Tabelle 70: Harnflußrate (Harnleiter) ($\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$)

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	0,405	0,0284	0,301	0,467
I	5	0,2403	0,032	0,1667	0,335
II	5	0,294	0,055	0,100	0,439
III	5	0,318	0,003	0,209	0,401

Tabelle 71: Fraktionelle Na^+ -Ausscheidung im endproximalen Tubulus

$$\frac{\text{TF/P}(\text{Na}^+)}{\text{TF/P}(\text{In})}$$

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	0,45	0,041	0,4391	0,4597
I	5	0,676	0,092	0,4006	0,915
II	5	0,494	0,108	0,154	0,719
III	5	0,371	0,038	0,2941	0,5153

Tabelle 72: Fraktionelle K^+ -Ausscheidung im endproximalen Tubulus

$$\frac{\text{TF/P}(\text{K}^+)}{\text{TF/P}(\text{In})}$$

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	0,200	0,057	0,0199	0,3019
I	5	0,235	0,031	0,202	0,317
II	5	0,308	0,137	0,069	0,758
III	5	0,293	0,028	0,2306	0,3966

Tabelle 73: Fraktionelle Na^+ -Ausscheidung im fröhdistalen Tubulus

		$\frac{\text{TF/P}(\text{Na}^+)}{\text{TF/P}(\text{In})}$			
	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	0,166	0,015	0,126	0,1948
I	5	0,1799	0,06	0,088	0,3936
II	5	0,147	0,018	0,094	0,1893
III	5	0,125	0,037	0,0215	0,239

Tabelle 74: Fraktionelle K^+ -Ausscheidung im fröhdistalen Tubulus

		$\frac{\text{TF/P}(\text{K}^+)}{\text{TF/P}(\text{In})}$			
	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	0,4743	0,094	0,269	0,742
I	5	0,139	0,063	0,0533	0,388
II	5	0,184	0,044	0,047	0,273
III	5	0,265	0,086	0,049	0,5433

Tabelle 75: Fraktionelle Na^+ -Ausscheidung im Urin $\frac{\text{U/P}(\text{Na}^+)}{\text{U/P}(\text{In})}$

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	0,055	0,006	0,0383	0,0666
I	5	0,016	0,005	0,0045	0,0312
II	5	0,024	0,008	0,0021	0,0384
III	5	0,037	0,009	0,0152	0,0672

Tabelle 76: Fraktionelle K^+ -Ausscheidung im Urin $\frac{U/P(K^+)}{U/P(In)}$

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	0,299	0,06	0,2701	0,3448
I	5	0,486	0,193	0,2108	1,251
II	5	0,342	0,136	0,0087	0,728
III	5	0,425	0,076	0,3157	0,7225

Tabelle 77: Na^+ -Konzentration im Urin (mmol/l)

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	74,8	3,397	66	83
I	5	34,5	9,64	12,5	70,5
II	5	41,2	9,75	6,5	61,5
III	5	60,5	7,95	38	86

Tabelle 78: K^+ -Konzentration im Urin (mmol/l)

	n	Mean	S.E.M.	Min	Max
K	5	13,87	2,9	5	19,5
I	5	29,46	9,061	16,75	65,25
II	5	17,14	5,28	1,00	30
III	5	17,0	0,90	14,8	20,2

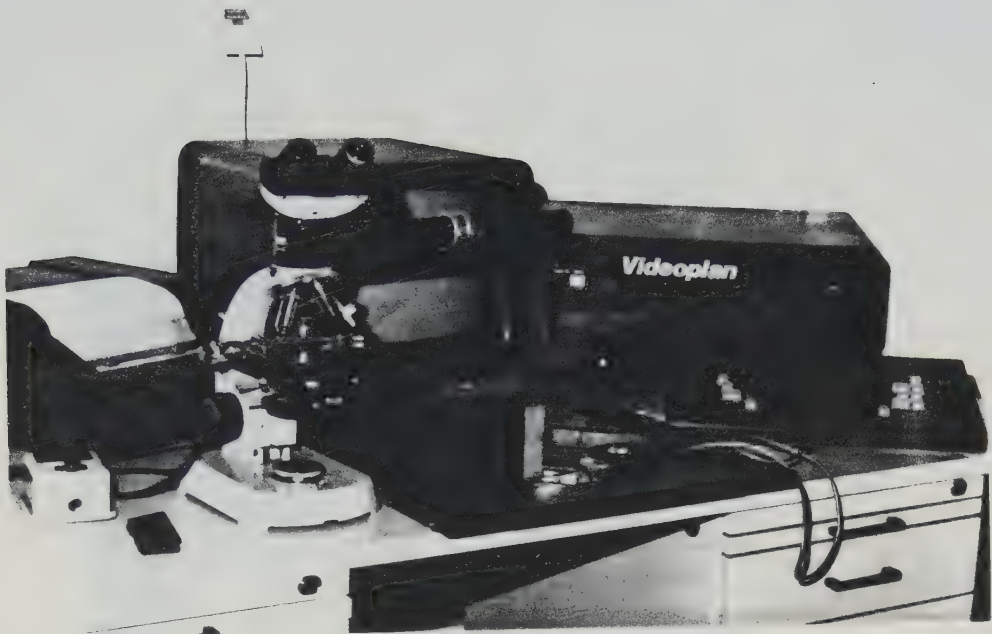


Abb. 1:

Morphometrieanlage "Videoplan" der Firma
Contron mit Mikroskop und verwendetem
Zeichentubus.

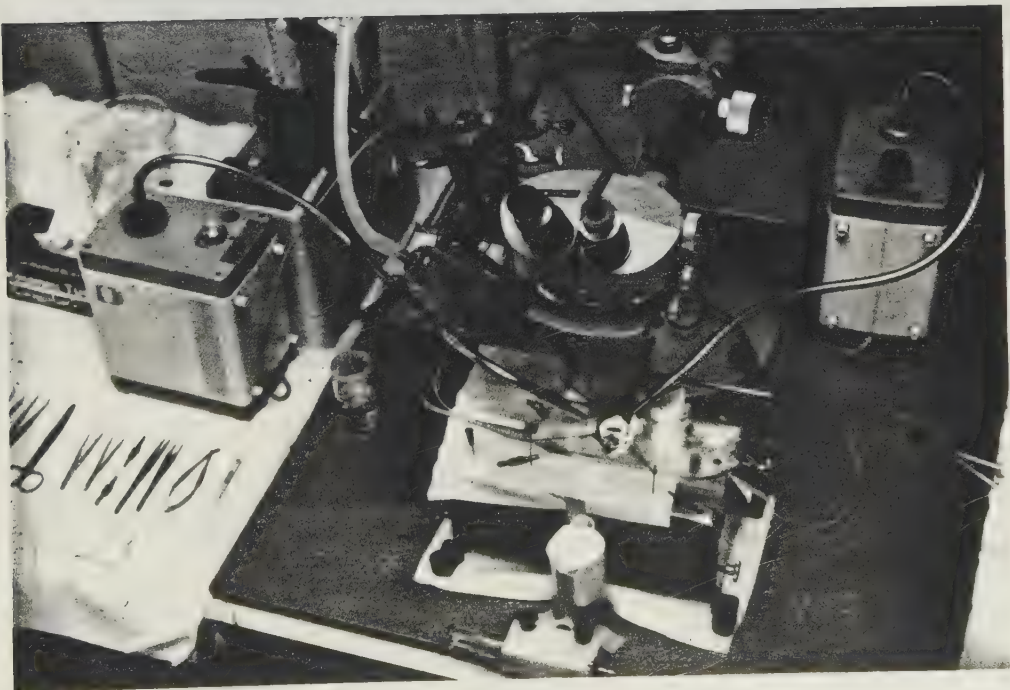


Abb. 2:

Abeco-Punktionseinrichtung mit Auflicht-
mikroskop und heizbarem Operationstisch.



Abb. 3:

*Harnleiternierenpräparate in situ
Tier Nr. 11 männlich aus Gruppe I.*

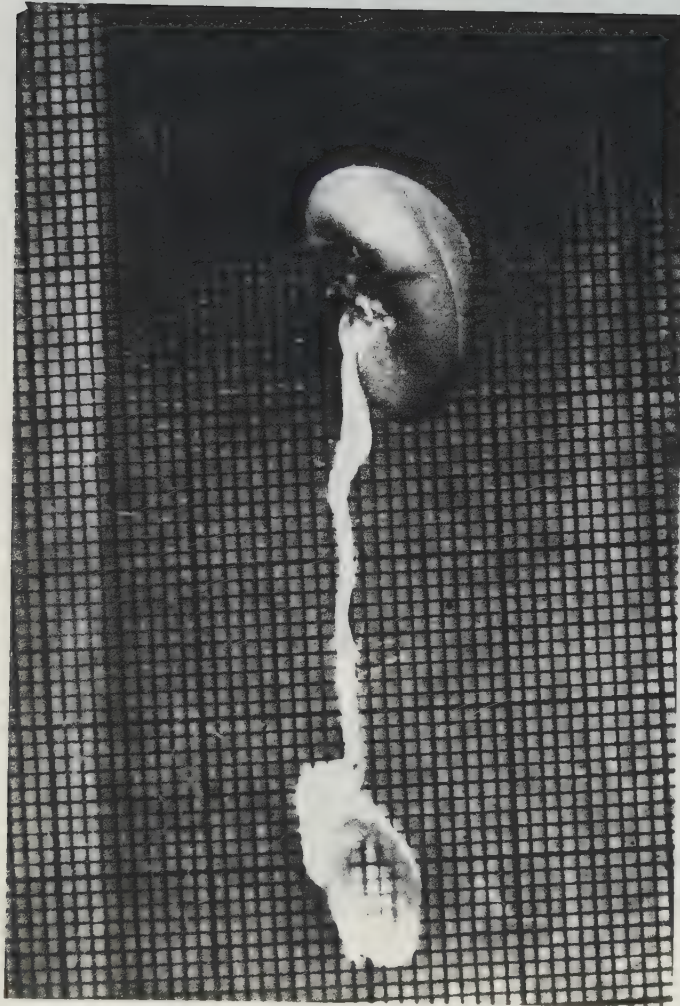


Abb. 4:

*Harnleiternierenpräparat Tier Nr. 13
männlich aus Gruppe I.*



Abb. 5:

*Harnleiternierenpräparat Tier Nr. 40
männlich aus Gruppe III.*

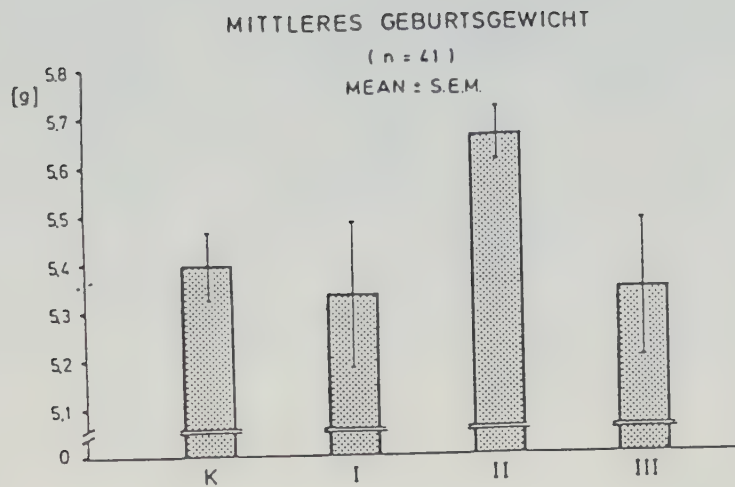


Abb. 6:
Mittleres Geburtsgewicht
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

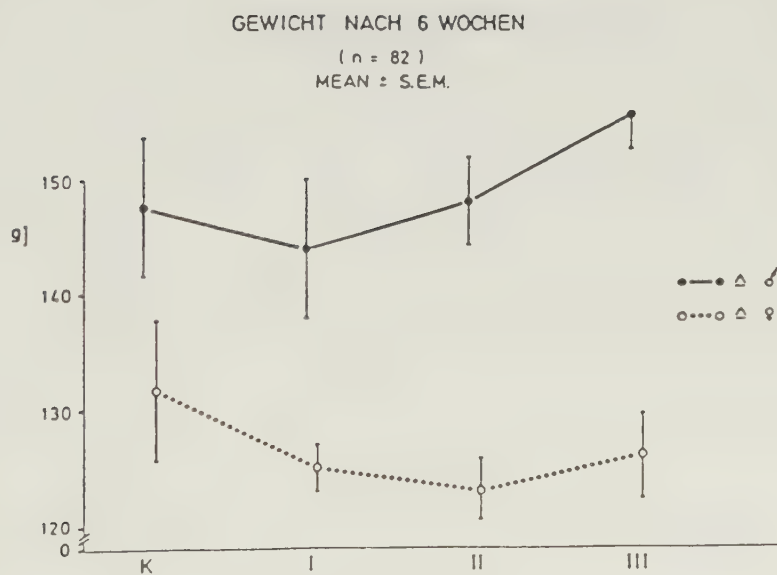


Abb. 7:
Gewicht nach 6 Wochen
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

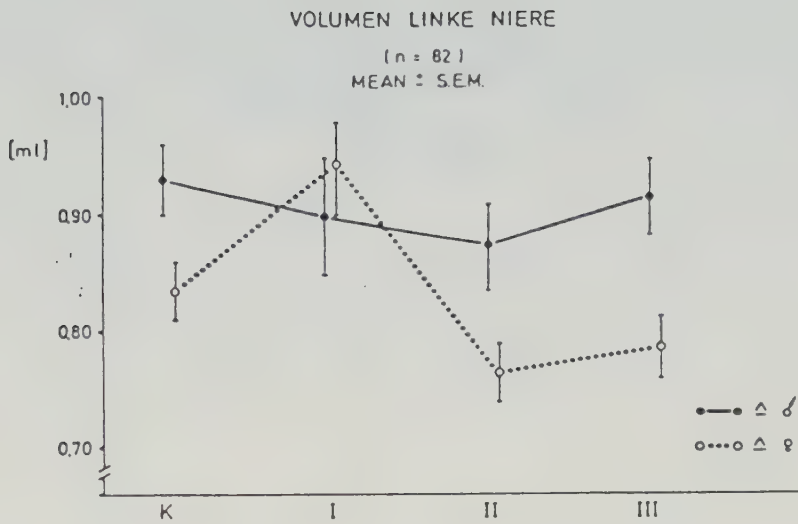


Abb. 8:
Volumen linke Niere
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

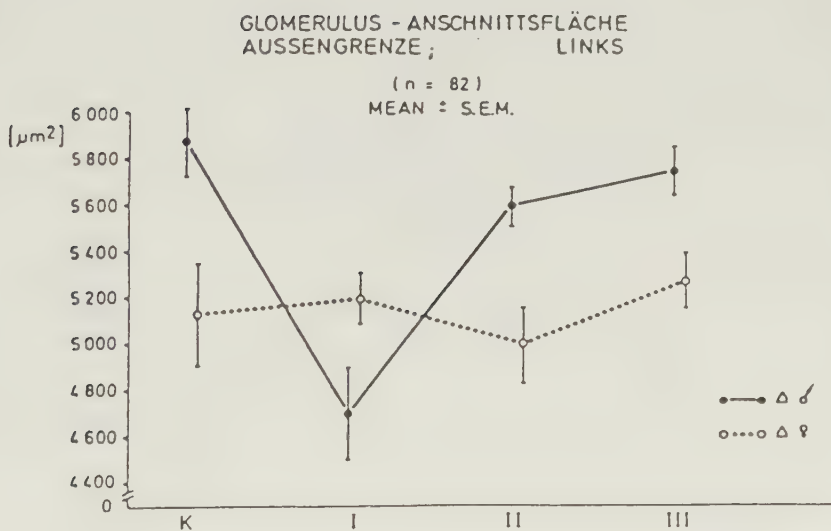


Abb. 9:
Glomerulus-Anschnittsfäche entlang der
äußeren Bowmann'schen Membran links
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

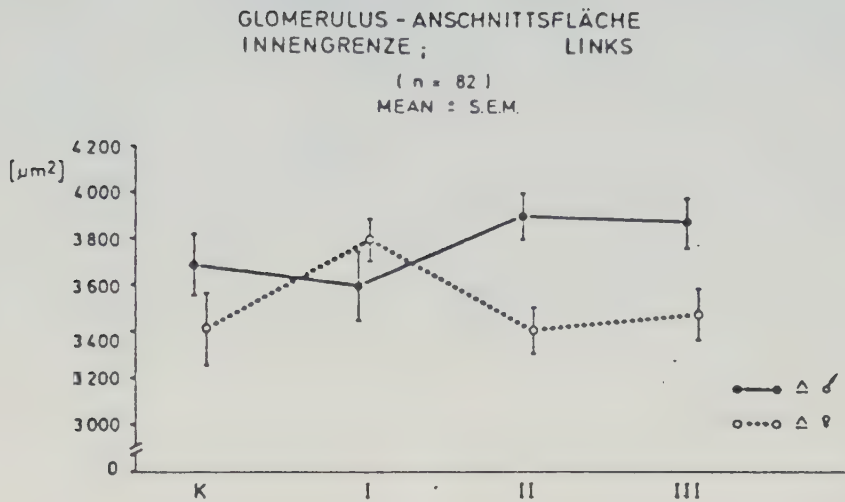


Abb. 10:

Glomerulus-Anschnittsfläche entlang der
inneren Bowmann'schen Membran, links
(MEAN, +/- S.E.M.)

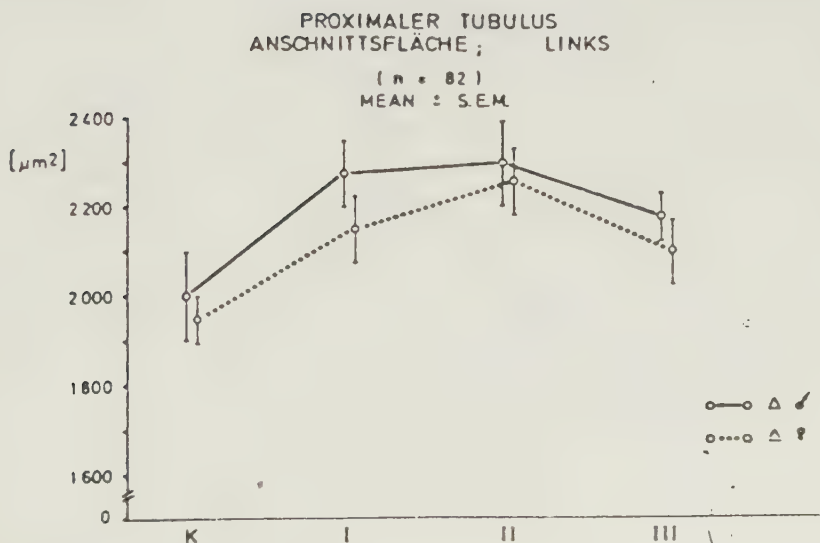


Abb. 11:

Proximaler Tubulus
Anschnittsfläche, links

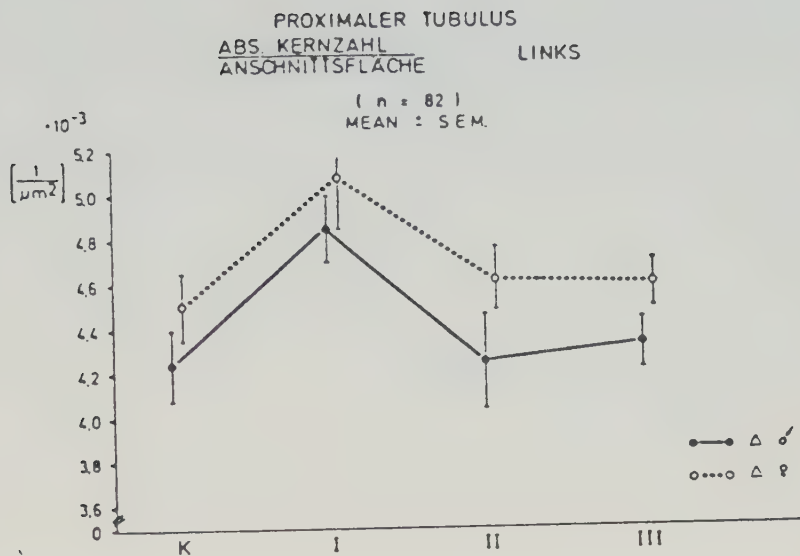


Abb. 12:

Proximaler Tubulus. Quotient Absolute Kernzahl:
Anschnittsfläche, links
(MEAN +/- S.E.M.)

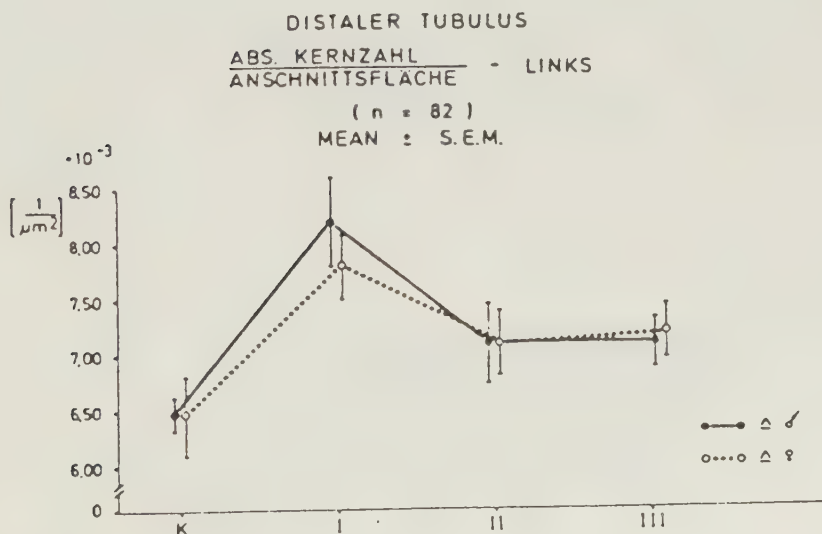


Abb. 13:

Distaler Tubulus links. Quotient Absolute
Kernzahl: Anschnittsfläche, links
(MEAN +/- S.E.M.)

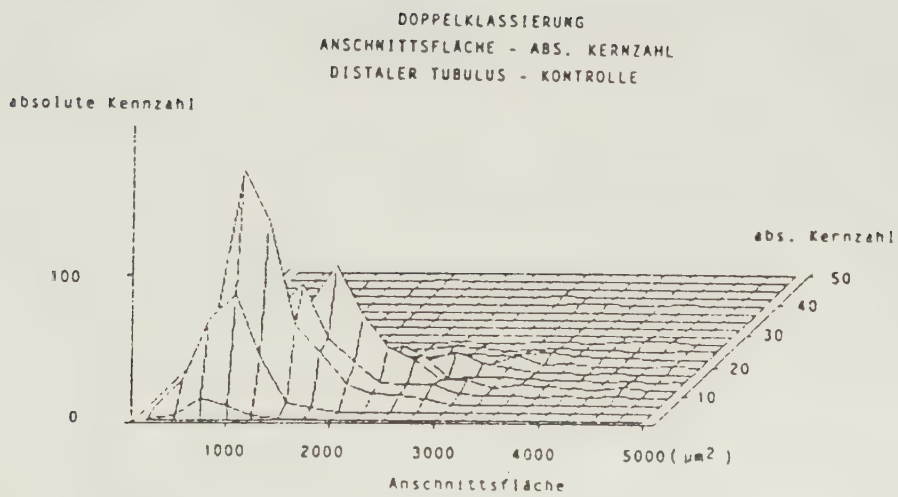


Abb. 14:

Doppelklassierung
Anschnittsfläche - Absolute Kernzahl

DOPPELKLASSIERUNG
ANSCHNITTSLÄCHE - ABS. KERNZAHL
PROXIMALER TUBULUS GRUPPE I

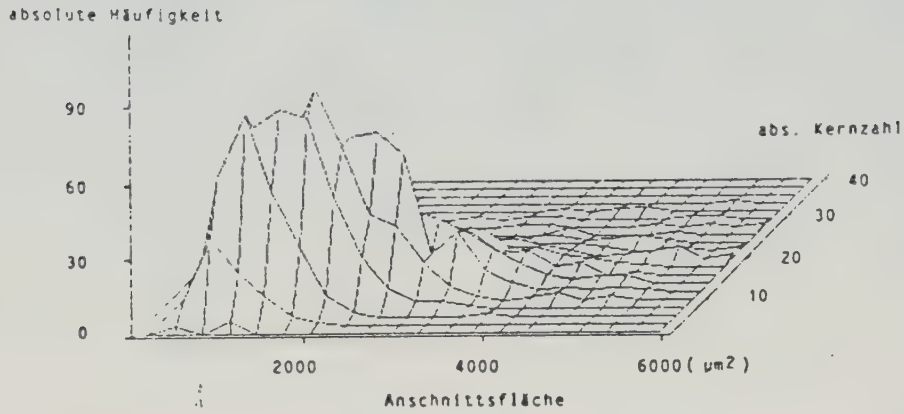


Abb. 15:

Doppelklassierung
Anschnittsfläche - Absolute Kernzahl
Proximaler Tubulus Gruppe I

LINKE URETERLÄNGE

(n = 82)
MEAN ± S.E.M.

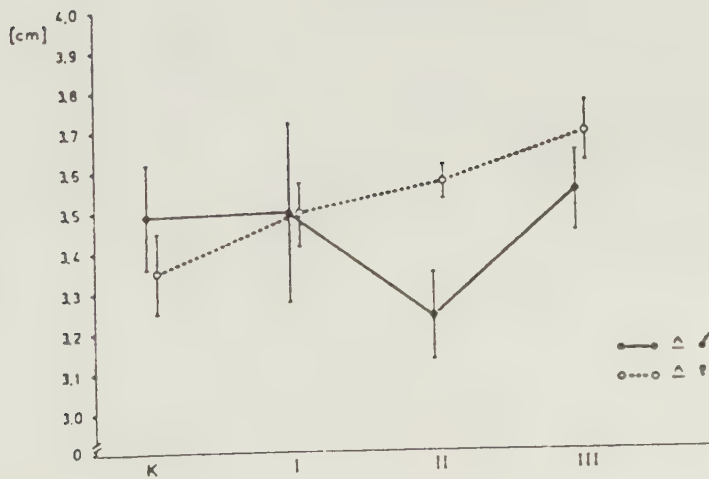


Abb. 16:

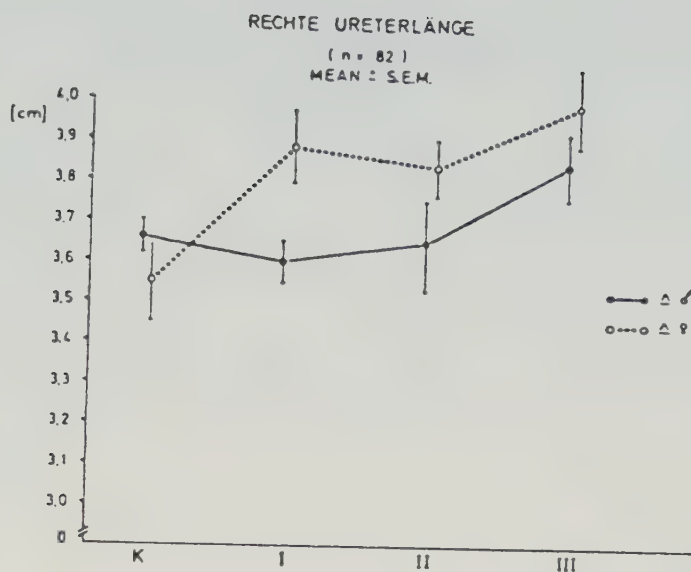


Abb. 17:

Rechte Ureterlänge
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

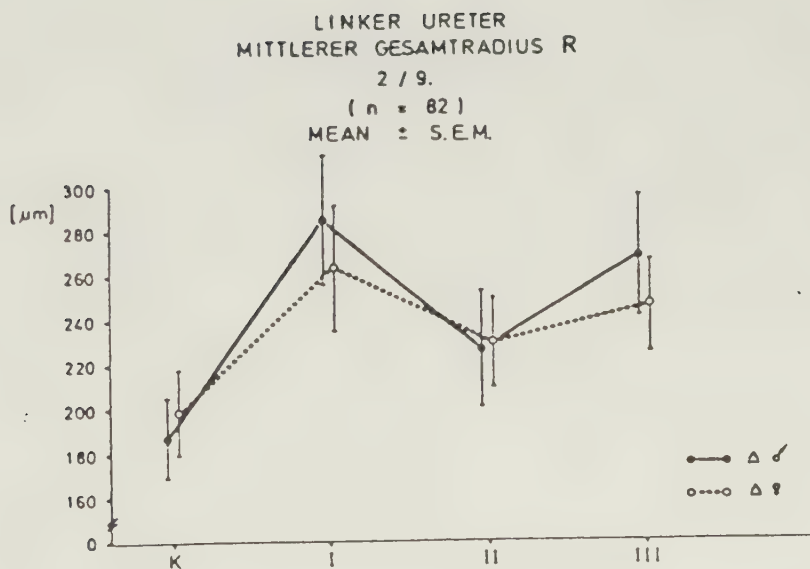


Abb. 18:

Linker Ureter
Mittlerer Gesamtradius R 2/9.
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

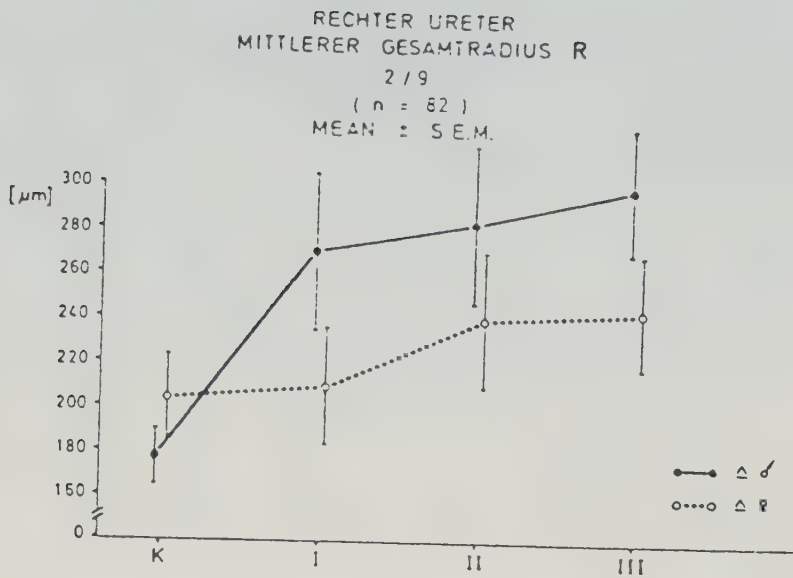


Abb. 19:
Rechter Ureter
Mittlerer Gesamtradius R 2/9.
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

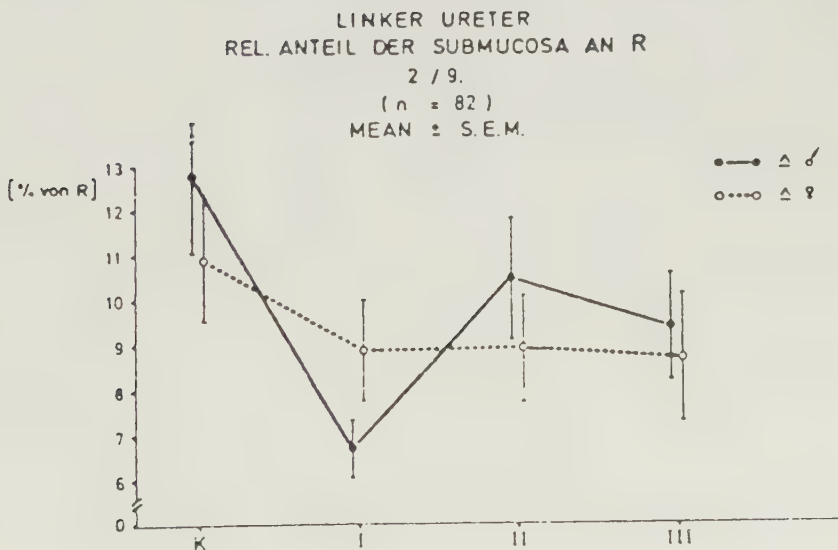


Abb. 20:
Linker Ureter 2/9.
Rel. Anteil der Submucosa an R
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

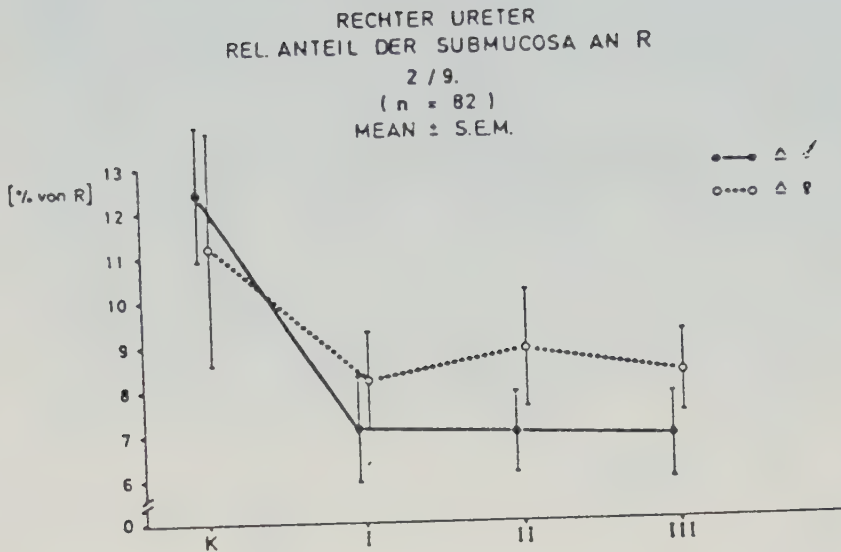


Abb. 21:

Rechter Ureter 2/9.
Rel. Anteil der Submucosa an R
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

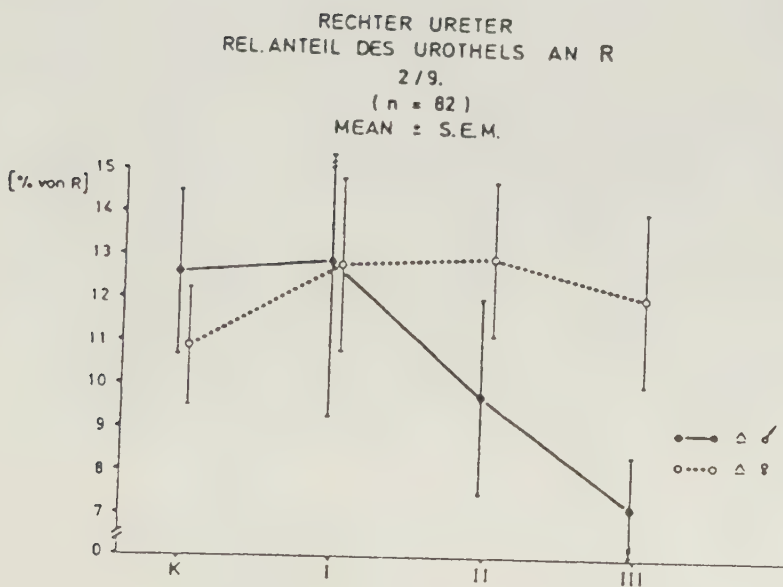


Abb. 22:

Rechter Ureter 2/9.
Rel. Anteil des Urothels an R
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

RECHTER URETER
REL. ANTEIL DES UROTHELS AN R

5/9.

(n = 82)

MEAN $\pm$ S.E.M.

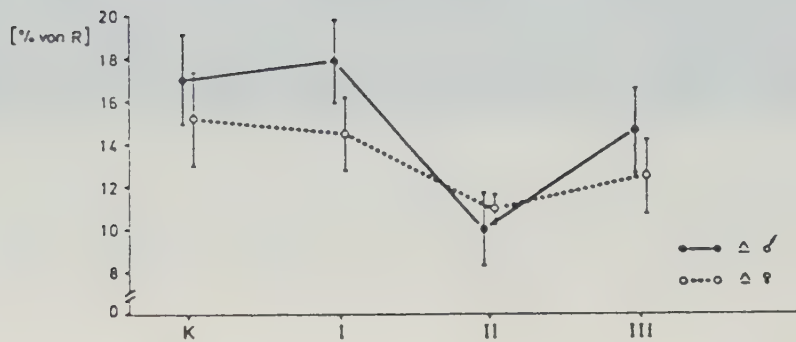


Abb. 23:

Rechter Ureter 5/9.
Rel. Anteil des Urothels an R
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

RECHTER URETER
REL. ANTEIL DER MUSCULARIS AN R

8/9.

(n = 82)

MEAN $\pm$ S.E.M.

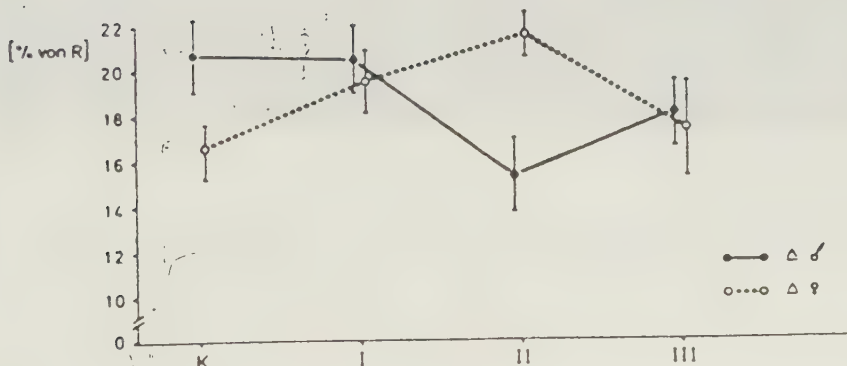


Abb. 24:

Rechter Ureter 8/9.

Rel. Anteil der Muscularis an R

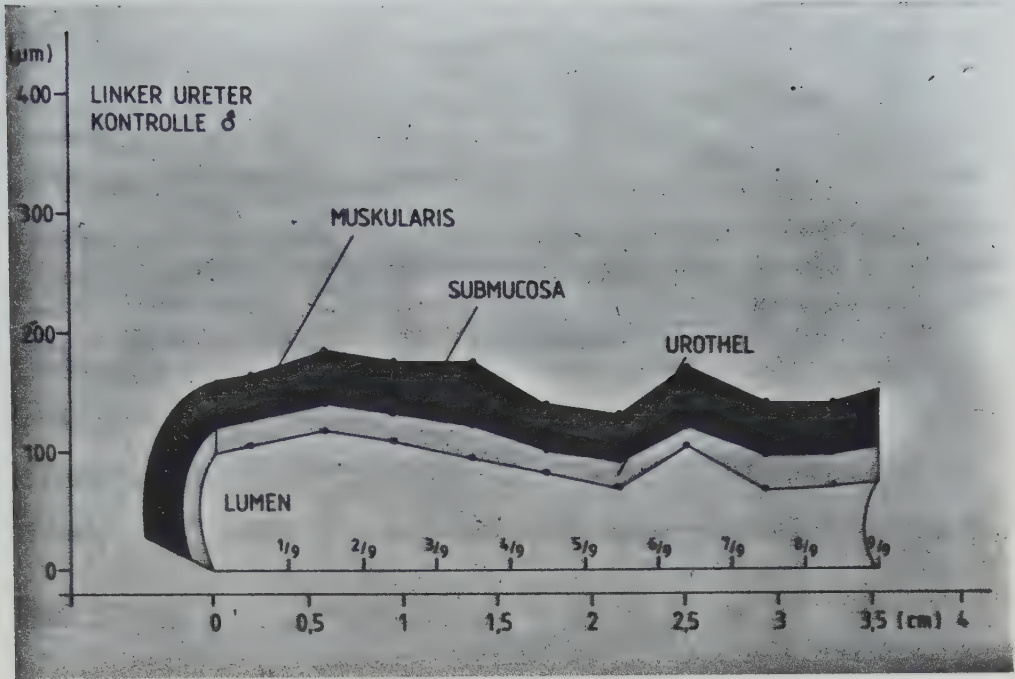


Abb. 25:

Graphische Rekonstruktion des gesamten Ureters über alle Querschnitte mit Differenzierung der einzelnen Wandsegmente. Kontrolle männlich links

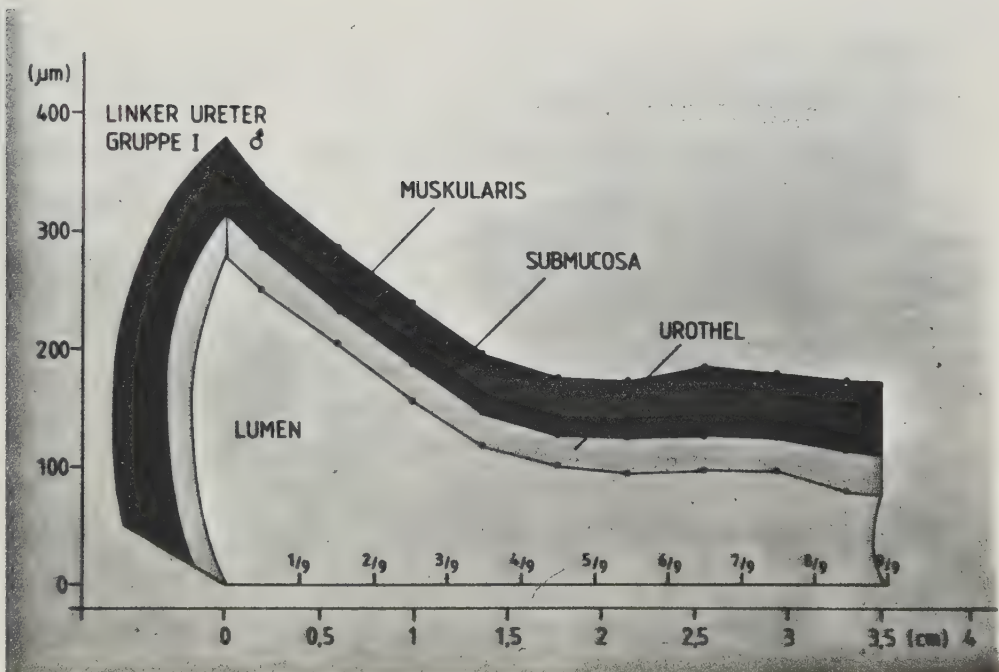


Abb. 26:

Graphische Rekonstruktion des gesamten Ureters über alle Einzelsegmente. Gruppe I männlich links

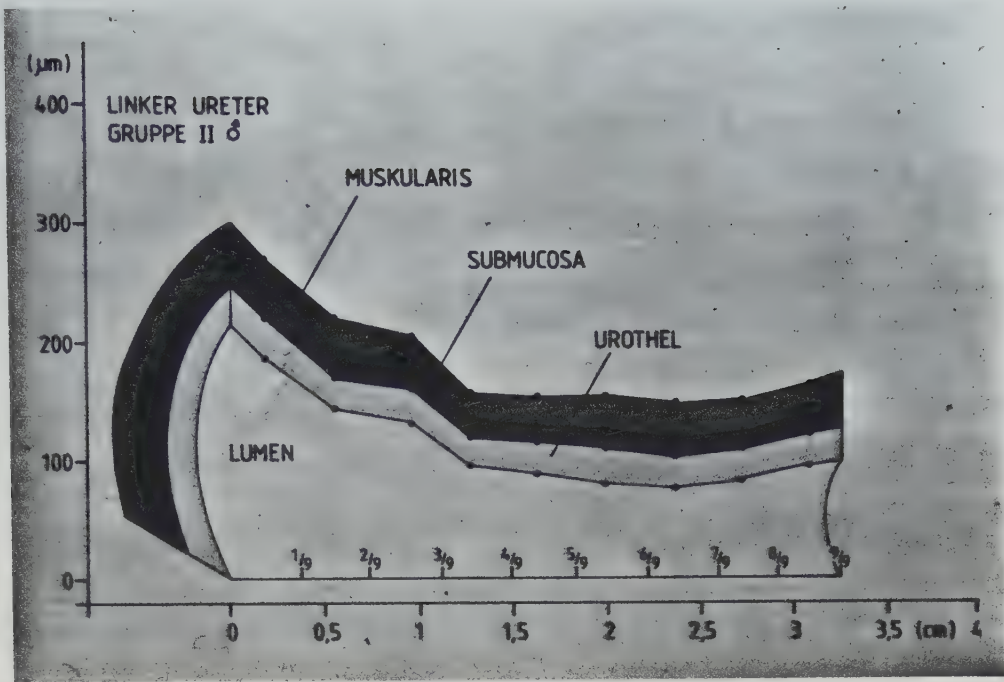


Abb. 27:

Graphische Rekonstruktion des Ureters über alle Segmente mit Differenzierung in die einzelnen histologischen Komponenten. Gruppe II männlich links

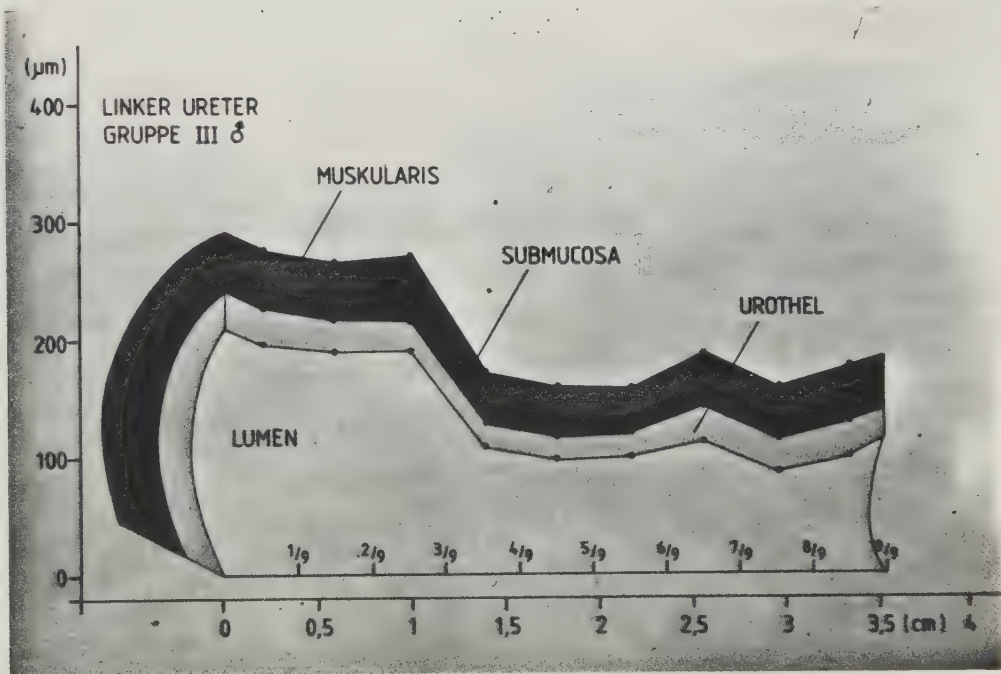


Abb. 28:

Graphische Rekonstruktion des Ureters über alle Segmente Gruppe III männlich links

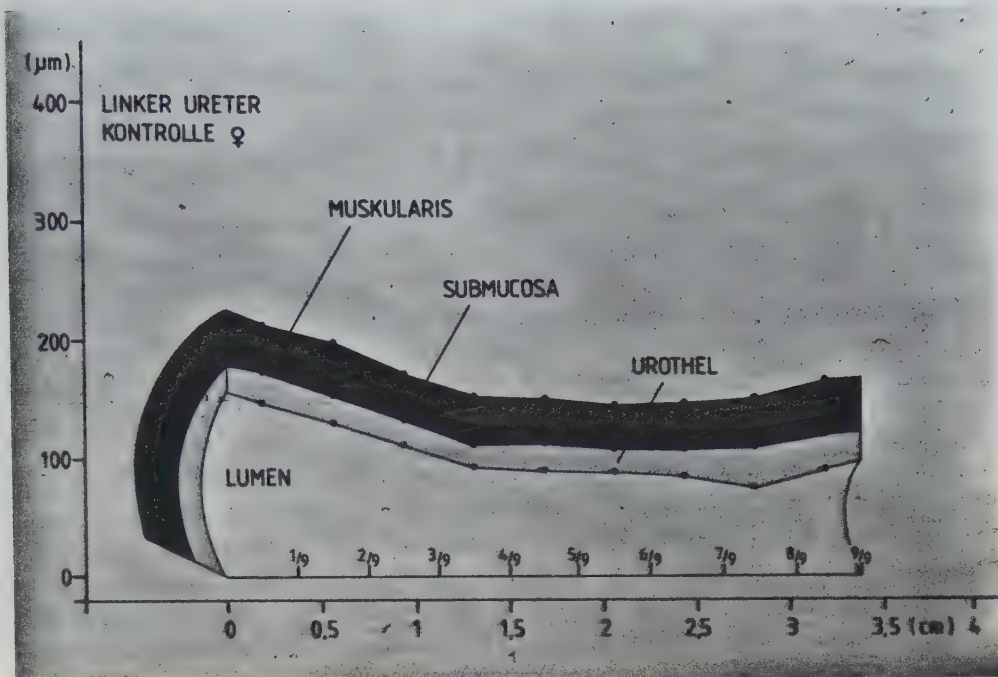


Abb. 29:

Graphische Rekonstruktion des Ureters.
Kontrollgruppe weiblich links

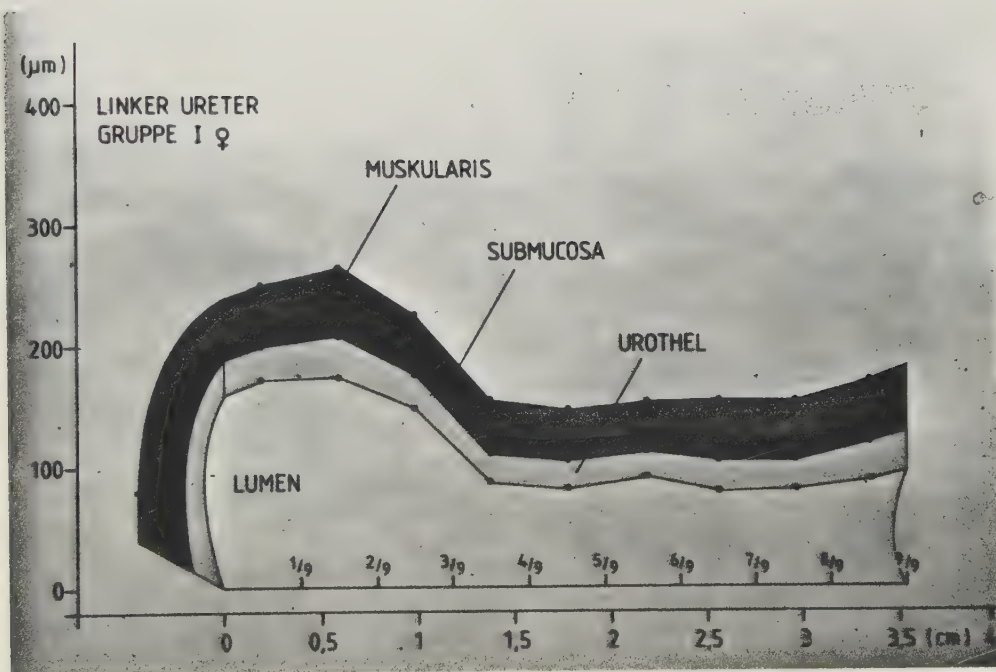


Abb. 30:

Graphische Rekonstruktion des Ureters
Behandlungsgruppe I weiblich links

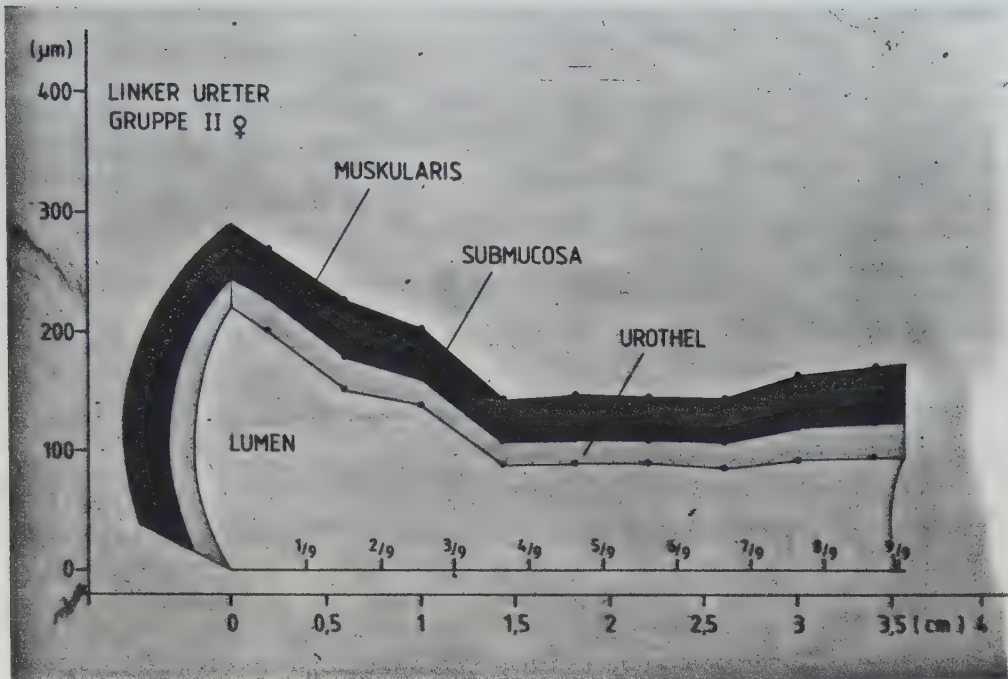


Abb. 31:

Graphische Rekonstruktion des Ureters über alle Segmente. Behandlungsgruppe II weiblich links

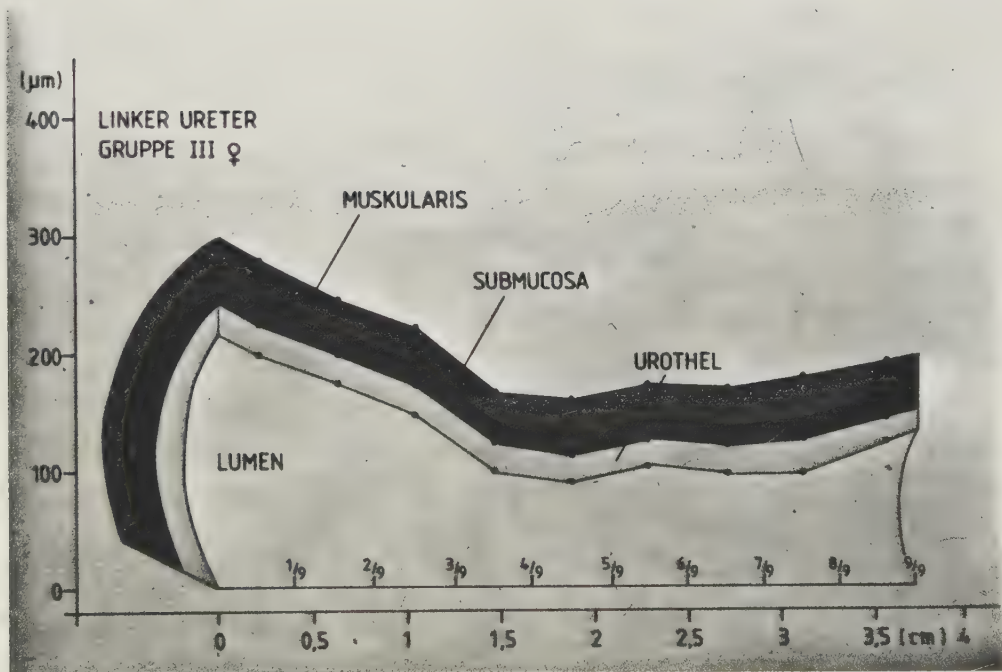


Abb. 32:

Graphische Rekonstruktion des Ureters über alle Segmente. Behandlungsgruppe III weiblich links

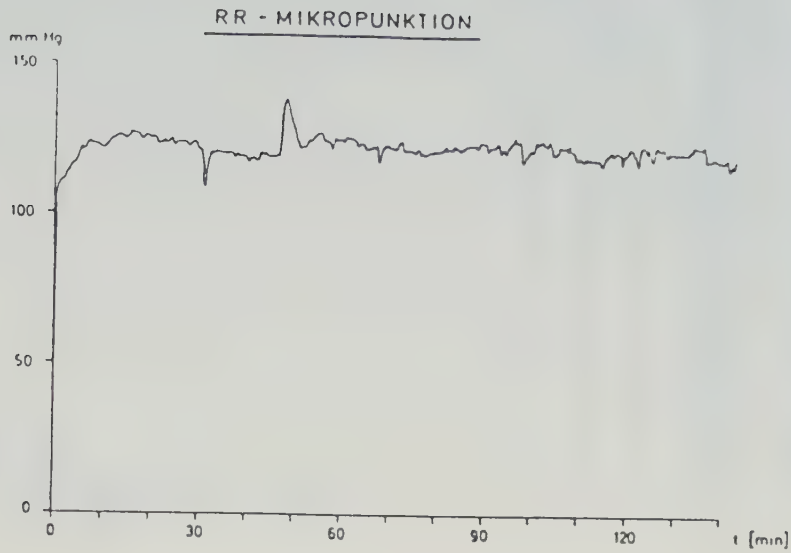


Abb. 33:

Blutdruckverhalten bei Mikropunktion (mm Hg)

Na⁺-KONZENTRATION IM PLASMA (0'-30')

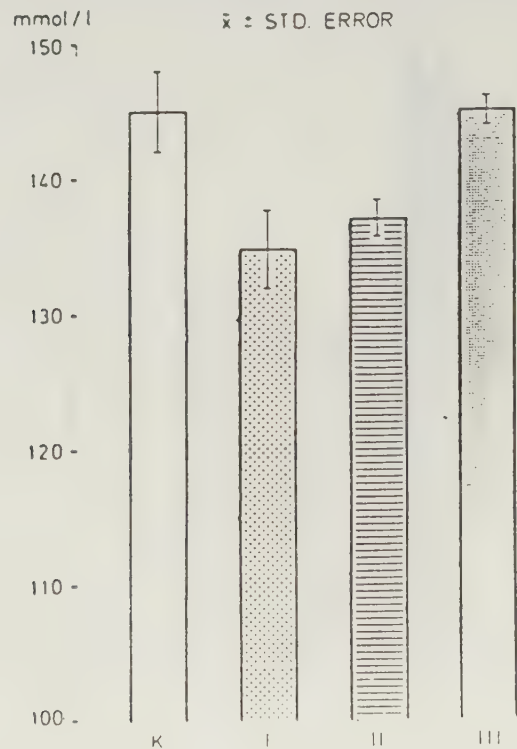


Abb. 34:

Na⁺-Konzentration im Plasma (MEAN $\pm$ S.E.M.)

K⁺-KONZENTRATION IM PLASMA (0'-30')

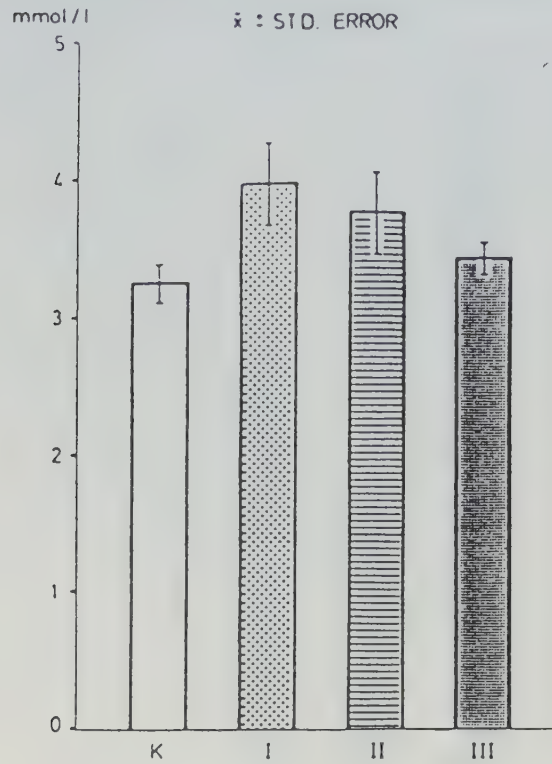


Abb. 35:

K⁺-Konzentration im
Plasma (MEAN $\pm$ S.e.M.)

SNGFR IM ENDPROXIMALEN TUBULUS

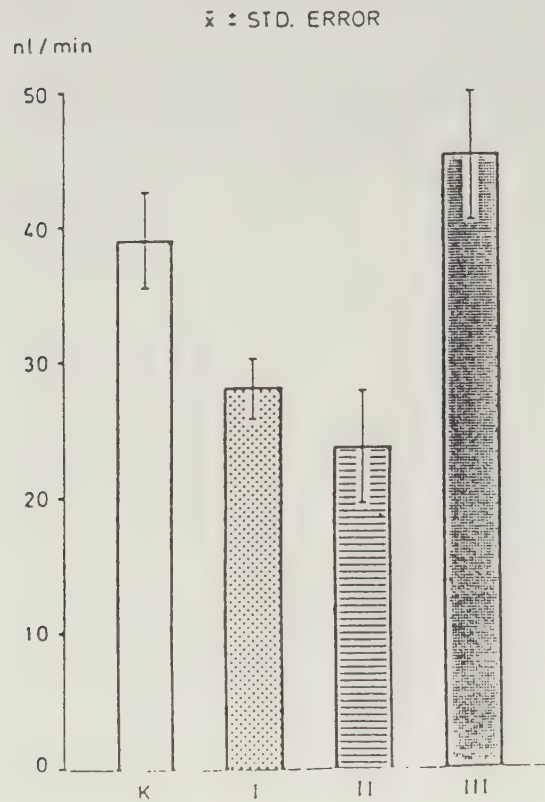


Abb. 36:

Singuläre Glomeruläre
Filtrationsrate im
endproximalen Tubulus
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

SNNGFR IM FRÜHDISTALEN TUBULUS

$\bar{x} \pm \text{STD. ERROR}$

- 209 -

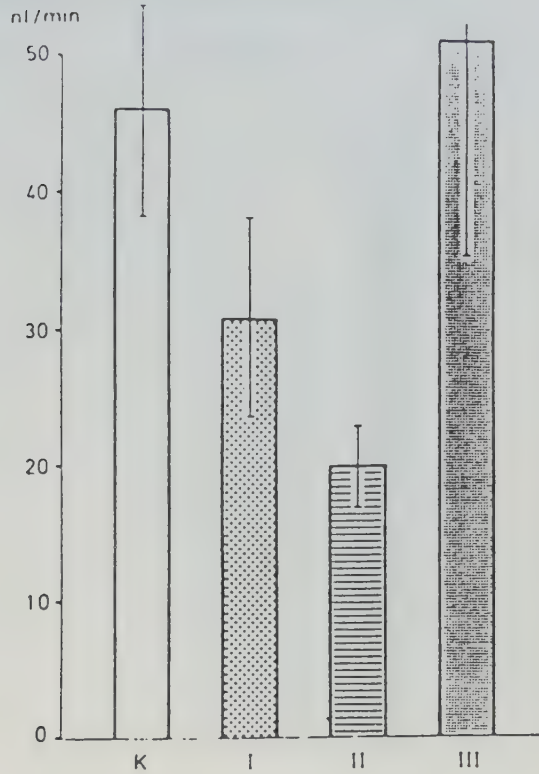


Abb. 37:

Singuläre nephrogene
glomeruläre Filtrations-
rate im fröhdistalen
Tubulus

(MEAN $\pm$ S.E.M.)

HARNFLUSSRATE DER LINKEN NIERE (0'-30')

$\bar{x} \pm \text{STD. ERROR}$

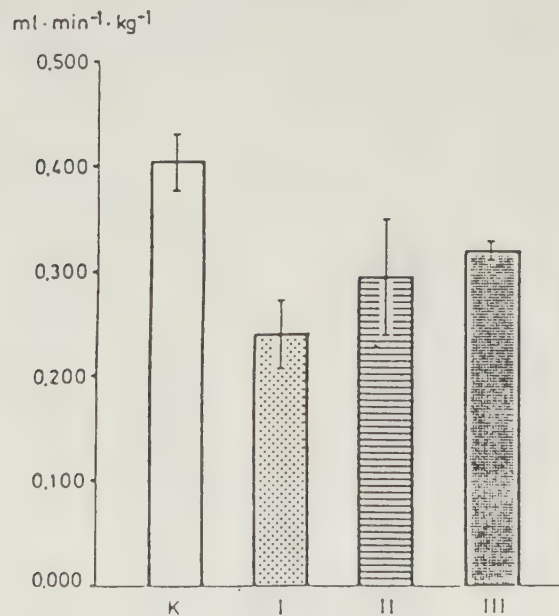


Abb. 38:

Harnflußrate der linken
Niere (MEAN $\pm$ S.E.M.)

FLUSSRATE IM ENDPROXIMALEN TUBULUS

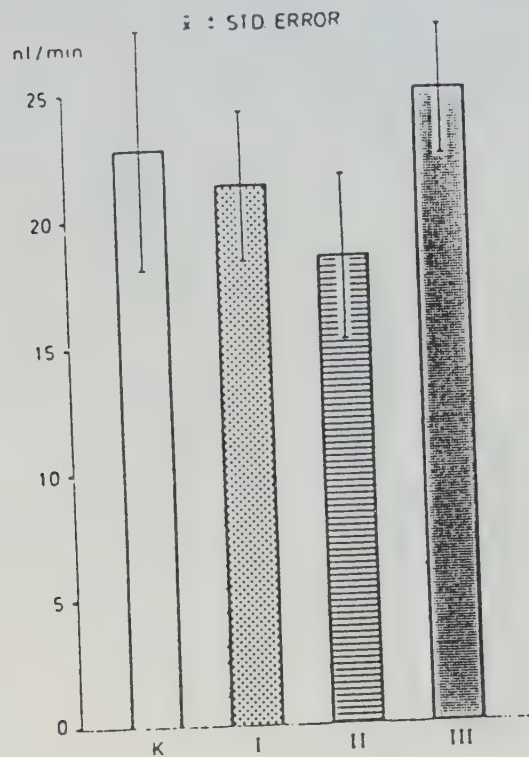


Abb. 39:

Flußrate im endproxi-
malen Tubulus

FLUSSRATE IM FRÜHDISTALEN TUBULUS

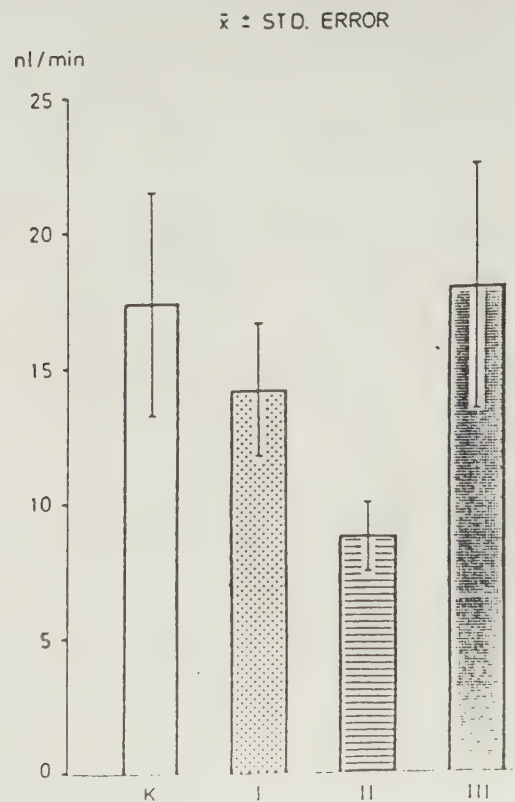


Abb. 40:

Flußrate im fröhdistalen
Tubulus

QUOTIENT $\frac{TF/P_{Na^+}}{TF/P_{In}}$ IM
ENDPROXIMALEN TUBULUS

$\bar{x} \pm \text{STD. ERROR}$

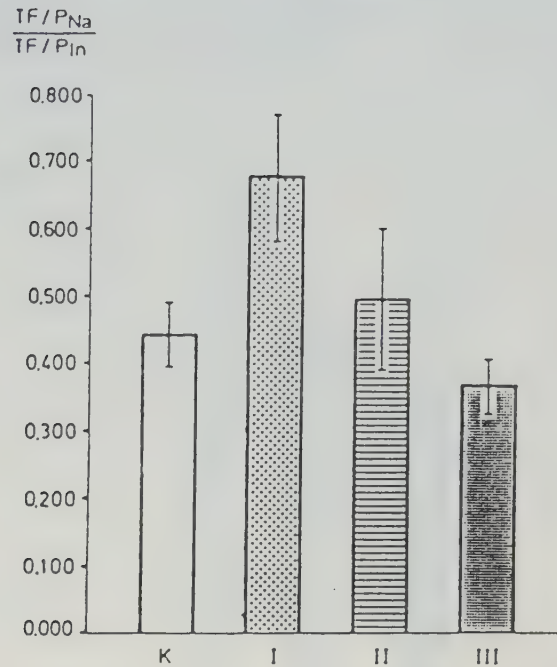


Abb. 41:

Fraktionelle Natrium-
Ausscheidung im end-
proximalen Tubulus
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

QUOTIENT $\frac{TF/P_{K^+}}{TF/P_{In}}$ IM
ENDPROXIMALEN TUBULUS

$\bar{x} \pm \text{STD. ERROR}$

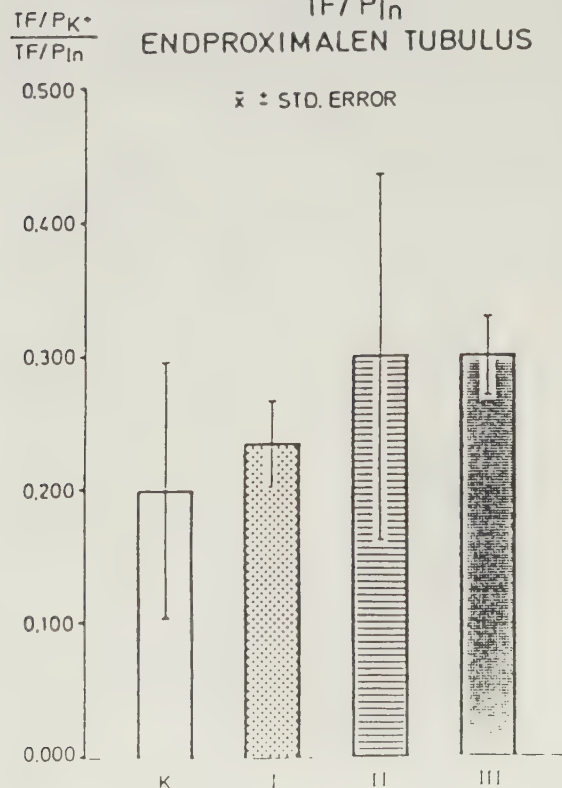


Abb. 42:

Fraktionelle Kalium-
ausscheidung im end-
proximalen Tubulus
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

QUOTIENT $\frac{TF/P_{Na}}{TF/P_{In}}$ IM
FRÜHDISTALEN TUBULUS
 $\bar{x} \pm \text{STD. ERROR}$

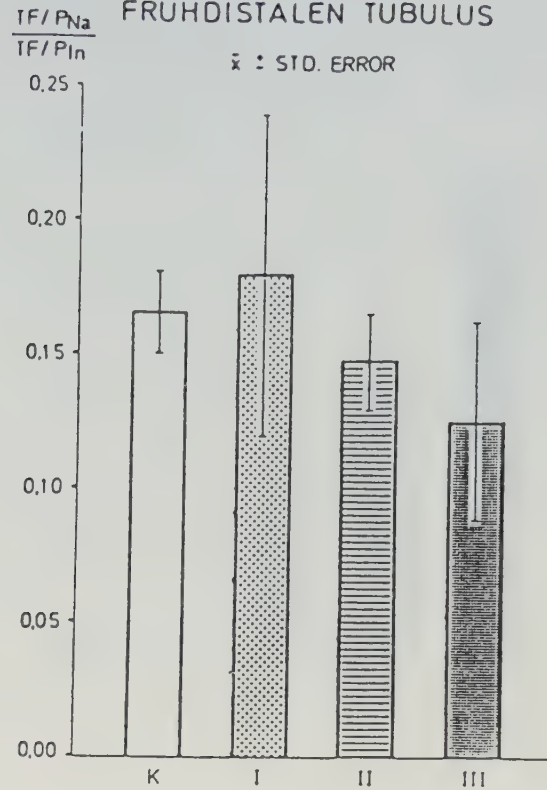


Abb. 43:

Fraktionelle Natrium-
ausscheidung im früh-
distalen Tubulus
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

QUOTIENT $\frac{TF/P_{K^+}}{TF/P_{In}}$ IM
FRÜHDISTALEN TUBULUS
 $\bar{x} \pm \text{STD. ERROR}$

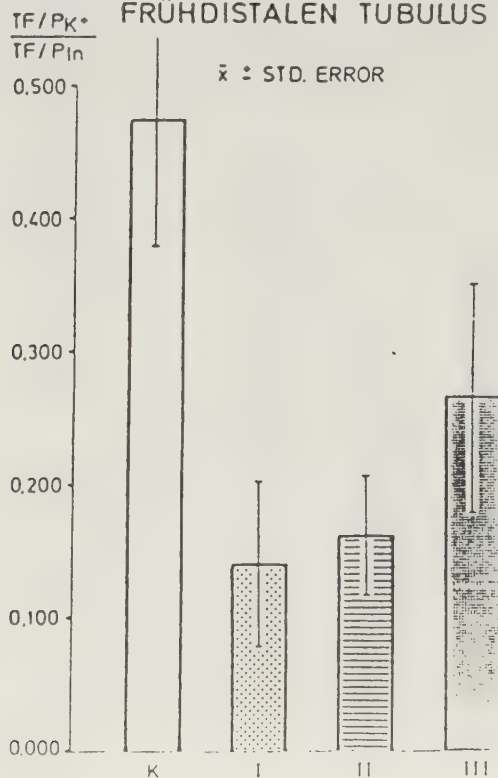


Abb. 44:

Fraktionelle Kalium-
ausscheidung im früh-
distalen Tubulus
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

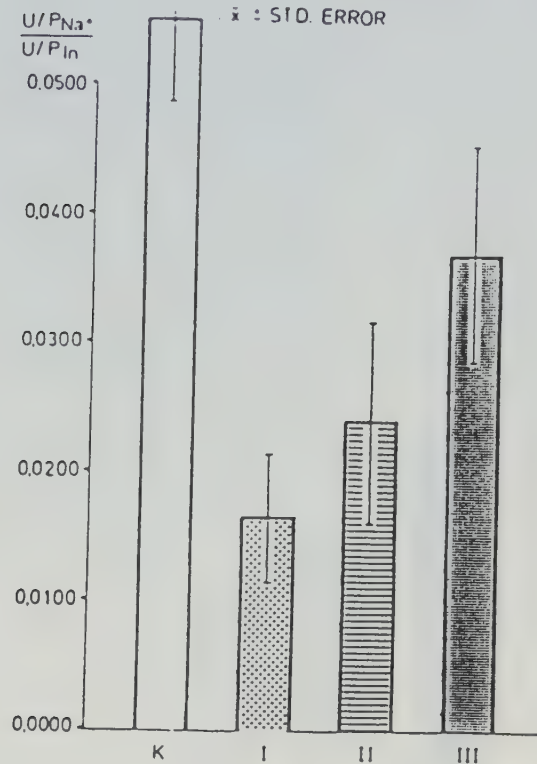


Abb. 45:

Fraktionelle Natrium-
ausscheidung der
Gesamtniere
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

FRAKTIONELLE K⁺-AUSSCHIEDUNG (0'-30')

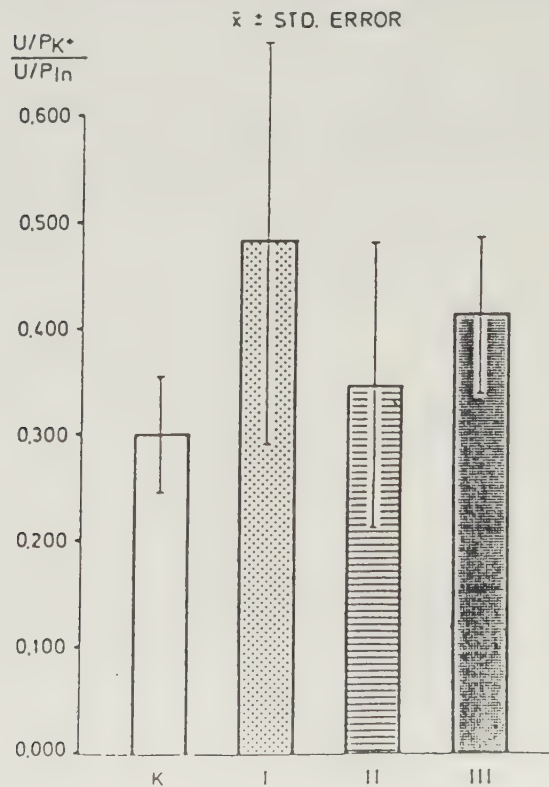


Abb. 46:

Fraktionelle Kalium-
ausscheidung der
Gesamtniere
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

Na⁺-KONZENTRATION IM HARN (0'-30')

$\bar{x} \pm \text{STD. ERROR}$

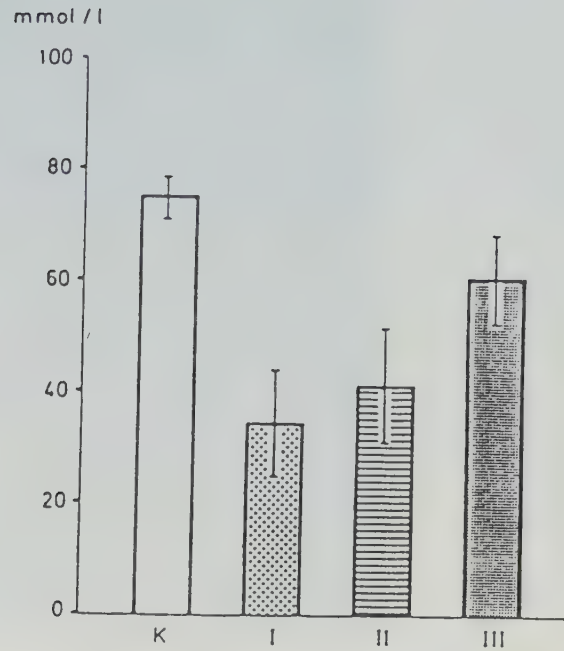


Abb. 47:

Natriumkonzentration
im Urin
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

K⁺-KONZENTRATION IM HARN (0'-30')

$\bar{x} \pm \text{STD. ERROR}$

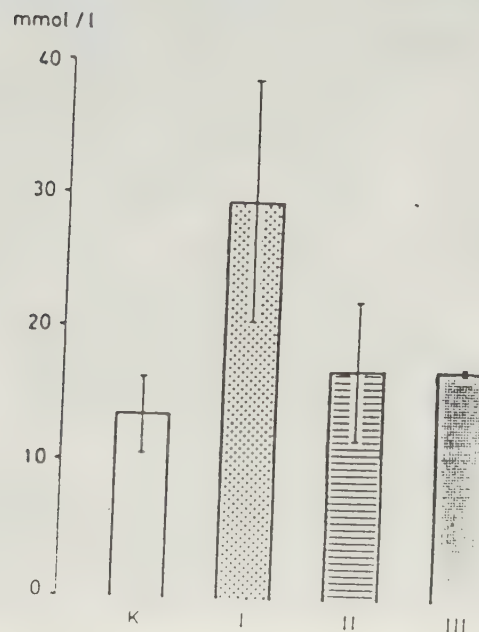


Abb. 48:

Kaliumkonzentration
im Harn
(MEAN $\pm$ S.E.M.)

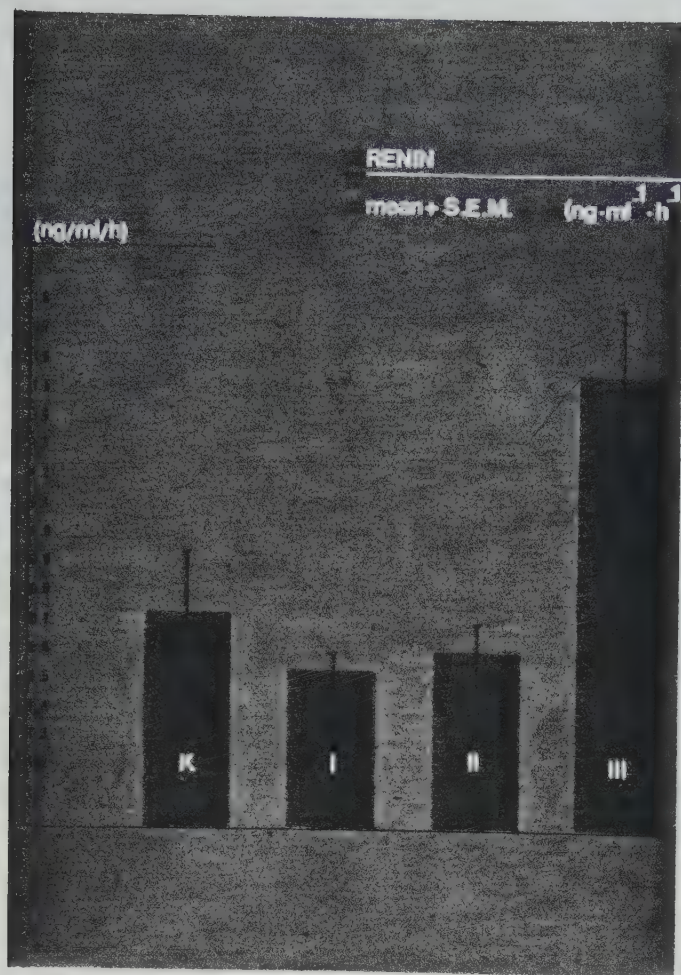


Abb. 49:
Renin im Serum
(MEAN ± S.E.M.)

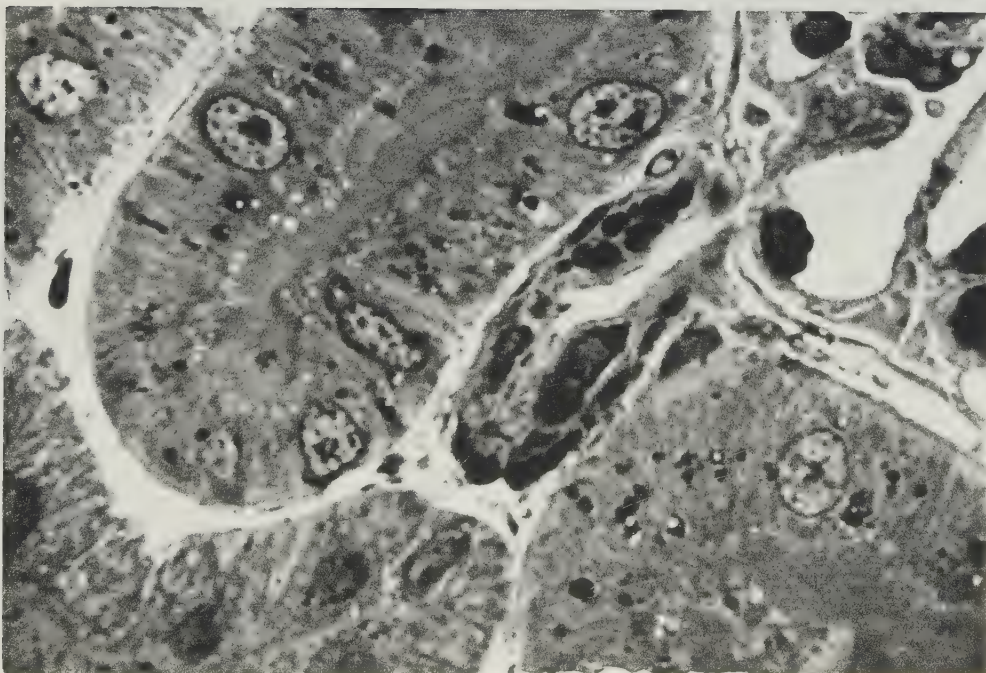


Abb. 50:
Renin granula im Makuladensa Bereich bei

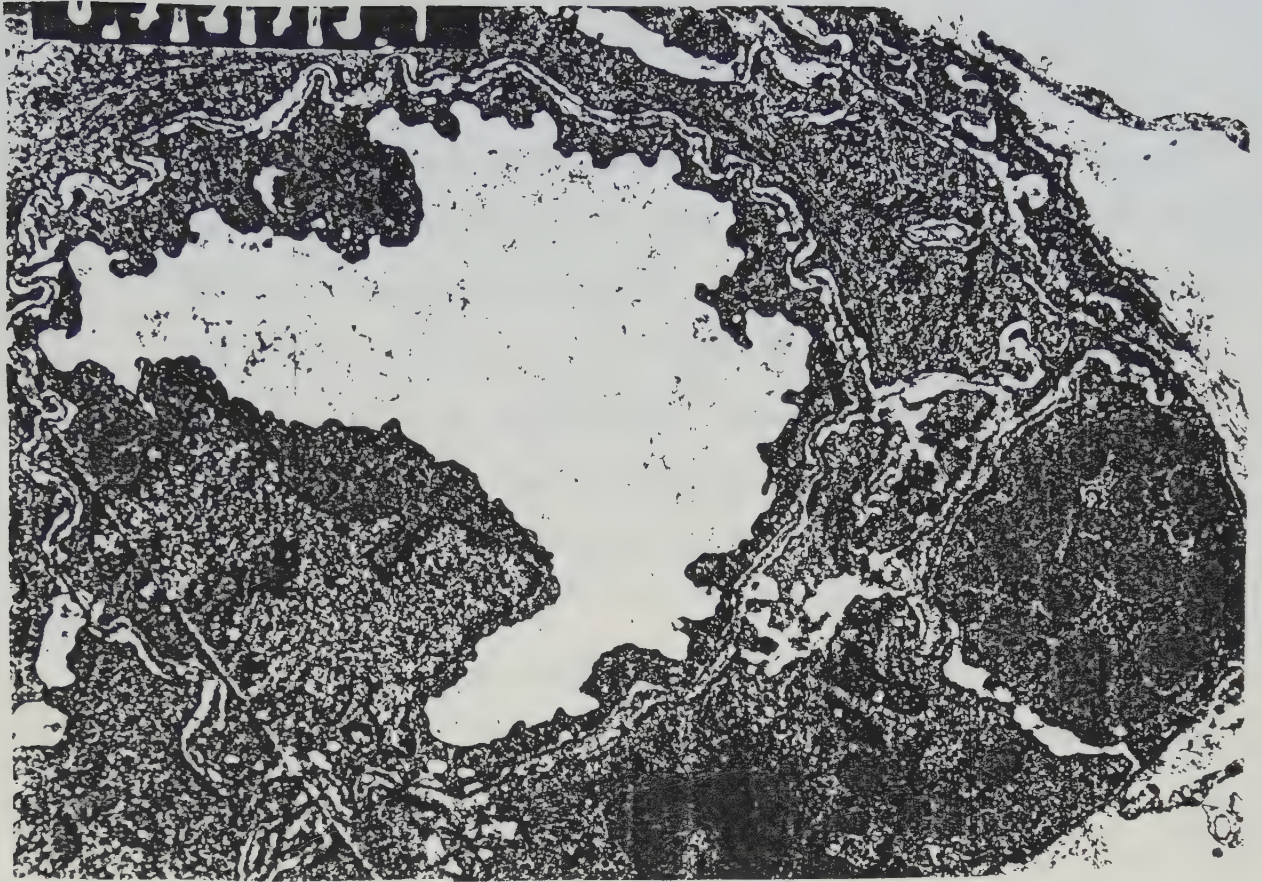


Abb. 51:

*Elektronenmikroskopische Aufnahme bei 4000-facher
Vergrößerung mit Reningranula*

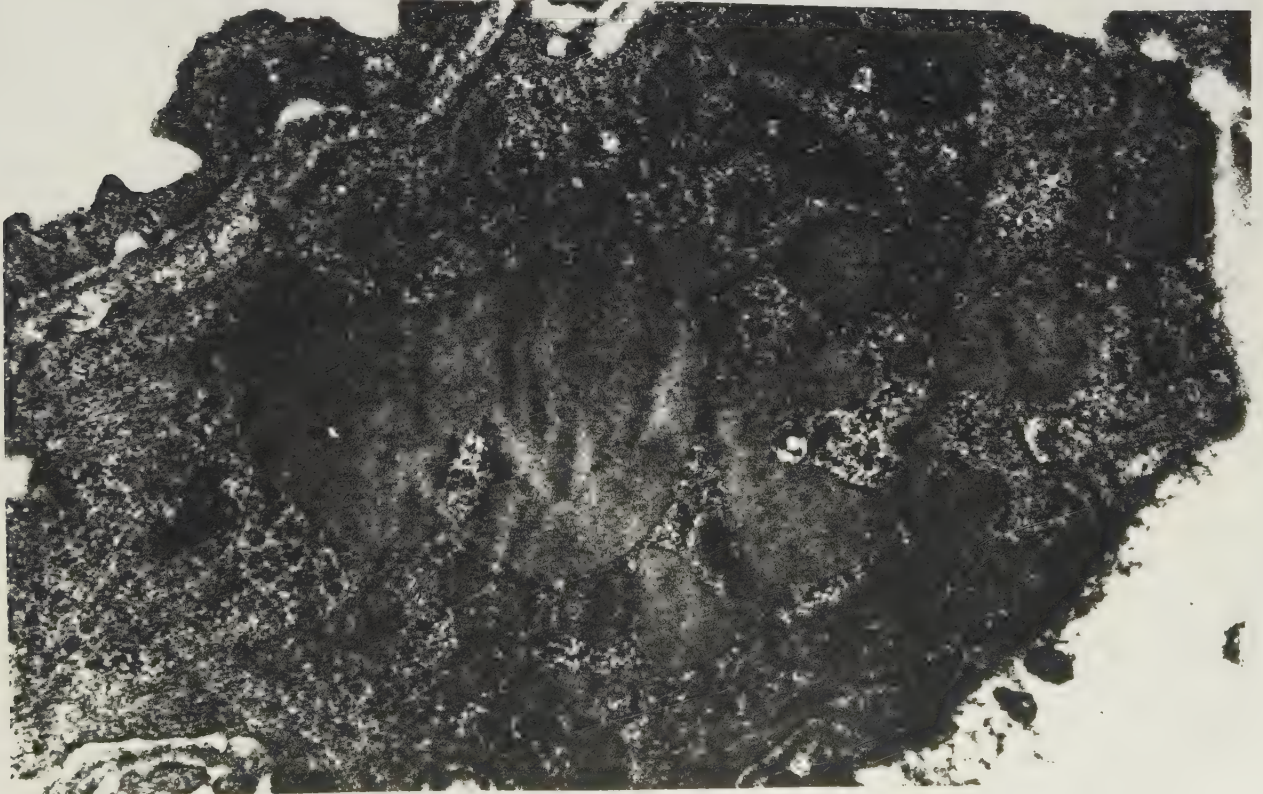


Abb. 52:

*Elektronenmikroskopische Aufnahme bei 12000-facher
Vergrößerung mit massiven Reningranula*

LEBENS LAUF

Am 26. Februar 1958 wurde ich als Sohn des Studiendirektors und Schriftstellers Karl Rolf Seufert und dessen Ehefrau Christine Seufert, geborene Hölzer, in Eltville am Rhein geboren. Von 1964 bis 1969 besuchte ich die Volksschule in Hallgarten. Danach wechselte ich zum Rheingau-Gymnasium nach Geisenheim, wo ich auf dem naturwissenschaftlichen Zweig 1978 die Reifeprüfung bestand.

Im Oktober 1978 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt. Zum Wintersemester 1978/79 wechselte ich zur Johannes Gutenberg-Universität nach Mainz.

1980 legte ich die ärztliche Vorprüfung in Mainz ab. 1981 bestand ich den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und 1983 den zweiten.

Das praktische Jahr leistete ich mit dem Wahlfach Urologie an der Mainzer Universitätsklinik ab.

Den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung habe ich am 2.11.1984 bestanden.

Seit 1.12.1984 arbeite ich als Assistent an der Mainzer Universitäts-Frauenklinik.

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. med. Frohneberg für die Überlassung des Themas und seine allzeit vorbildliche Betreuung.

Herrn Dr. M. Hropot danke ich für seine tatkräftige Mit-hilfe bei der Durchführung der Mikropunktionsuntersuchungen.

Herrn Dipl.-Mathematiker U. Stienen danke ich für seine umfassende und konstruktive biomathematische Beratung. Fräulein D. Schuessler bin ich für die Anfertigung der histologischen Schnitte zu Dank verpflichtet.

Herrn und Frau Adam aus dem Photolabor der Urologischen Klinik danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung bei den photographischen Aufnahmen und den Anfertigungen der Graphiken.

Frau Behrendt gilt mein Dank für die Ausführung der umfangreichen Schreibarbeiten.

